



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Colorectal anastomotic leakage: why still leaky?

Francisca Pulido Valente

Julho'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Colorectal anastomotic leakage: why still leaky?

Francisca Pulido Valente

Orientado por:

Dr^a Carla Carneiro

Julho'2017

RESUMO

INTRODUÇÃO: Apesar da extensa investigação sobre deiscência da anastomose após cirurgia colorectal, o conhecimento científico ainda é insuficiente e mesmo o cirurgião mais experiente não consegue evitar esta complicação. Através desta revisão analítica pretende-se identificar áreas de conhecimento ainda não totalmente esclarecidas sobre deiscência de anastomose e que merecem ser estudadas em futuros trabalhos de investigação.

MÉTODOS: Foi realizada uma revisão analítica de artigos pesquisados na base de dados PUBMED e Cochrane Library, em língua inglesa, de 2006 até Outubro de 2016, utilizando-se as palavras chave “colorectal surgery AND anastomotic leakage” com o objectivo de identificar áreas de conhecimento por esclarecer no que concerne à definição, epidemiologia, fisiopatologia, factores de risco, abordagem terapêutica, prevenção e gestão da deiscência de anastomose após cirurgia colorectal. Artigos relevantes pesquisados manualmente na bibliografia dos artigos inicialmente seleccionados também foram incluídos, sendo esta revisão referente aos 139 artigos seleccionados e analisados.

CONCLUSÃO: A investigação sobre deiscência da anastomose em cirurgia colorectal tem-se concentrado nas consequências clínicas da mesma, havendo poucos estudos acerca da fisiopatologia da deiscência e dos processos de cicatrização normal da anastomose. É necessário compreender na totalidade estes mecanismos básicos associados à cicatrização normal e patológica das anastomoses e estabelecer de forma definitiva e universal vários conceitos e definições antes de se conseguirem desenvolver intervenções eficazes que permitam reduzir a prevalência e as consequências nefastas desta tão temida complicação.

PALAVRAS-CHAVE: Cirurgia Colorectal, Deiscência da anastomose.

“O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML”

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite extensive research on anastomotic leakage after colorectal surgery, scientific knowledge is still insufficient and even the most experienced surgeon cannot avoid this complication. Through this analytical review we intend to identify areas of knowledge where the anastomotic leakage has not yet been fully clarified and that deserve to be studied in future research.

METHODS: An analytical review of articles, in English, searched in the PUBMED and Cochrane Library, from 2006 to October 2016, was performed, using the keywords "colorectal surgery AND anastomotic leakage" with the objective of identifying areas of knowledge where clarification regarding definition, epidemiology, pathophysiology, risk factors, therapeutic approach, prevention and management of anastomotic leakage after colorectal surgery is needed. Relevant articles researched manually in the bibliography of the articles initially selected were also included and this review pertains to the 139 articles selected and analyzed.

CONCLUSION: Research on anastomotic leakage in colorectal surgery has focused on its clinical consequences, with few studies on the physiopathology of leakage and normal anastomoses healing processes. It is necessary to fully understand these basic mechanisms associated with the normal and pathological healing of the anastomoses and to definitively and universally establish various concepts and definitions before effective actions can be taken to reduce the prevalence and the harmful consequences of this much-feared complication.

KEYWORDS: Colorectal surgery, Anastomotic leakage.

“The final work expresses the opinion of the author and not of the FML”

ABREVIATURAS

TNF –Tumour necrosis factor

CCR – Cancro colorectal

DA – Deiscência da Anastomose

MMP - Matrix Metaloproteinase

IMC – Índice de Massa Corporal

DM – Diabetes Mellitus

ASA – American Society of Anesthesiologists

PCR – Proteína C Reactiva

TNF – Tumour Necrosis Factor

AINES – Anti Inflamatórios Não Esteróides

VEGF – Vascular Endotelial Growth Factor

COX-2 – Ciclo-Oxygenase 2

PMI – Preparação Mecânica Intestinal

NICE – The National Institute for Health and Care Excellence

PCT - Procalcitonina

INDÍCE

INTRODUÇÃO.....	7
METODOLOGIA.....	9
DEFINIÇÃO.....	11
EPIDEMIOLOGIA.....	12
FISIOPATOLOGIA	13
1) Mecanismos de cicatrização da anastomose	14
1.1) Cicatrização gastrointestinal versus cutânea	14
1.2) Camadas importantes para a cicatrização da anastomose	15
2) Papel da microbiota intestinal	18
3) Factores de risco.....	21
3.1) Factores de risco relacionados com o doente	21
3.2) Factores de risco relacionados com a doença.....	29
3.2.1) Cancro Colorectal e DA: mecanismos específicos e impacto prognóstico	30
3.3) Factores de risco relacionados com a cirurgia e período peri-operatório	33
Bibliografia.....	50

INTRODUÇÃO

A cirurgia colorectal, por via aberta ou laparoscópica, é actualmente amplamente utilizada, tanto no contexto de doença colorectal benigna como maligna. No cancro colorectal (CCR), a ressecção cirúrgica é o único tratamento curativo dos doentes com doença não metastática.

Após a ressecção os topos dos segmentos intestinais residuais são suturados de modo a restaurar o trânsito intestinal, formando-se assim a anastomose, que pode ser ileo-cólica, colo-cólica, colorectal ou colo-anal. A complicação pós-operatória mais temida neste contexto é a deiscência da anastomose (DA), provocada por uma regeneração incorrecta do tecido intestinal no local da anastomose.

Desde a realização da primeira anastomose intestinal, há mais de um século, que os cirurgiões se debatem com os desafios impostos pela DA, que é talvez a principal causa de morbilidade e mortalidade cirúrgica após cirurgia colorectal.^{1–6} Além das consequências a curto prazo, a DA determina piores resultados funcionais e pior prognóstico cirúrgico e oncológico a longo prazo.^{7–9}

Esta complicação tem um impacto financeiro significativo e é difícil de gerir, acarretando grande frustração para os cirurgiões e prestadores de cuidados de saúde em geral.⁵ Para o seu controlo, são frequentemente necessárias uma ou múltiplas intervenções radiológicas ou cirúrgicas, podendo haver necessidade da construção de estomas temporários ou mesmo permanentes, que afectam grandemente a qualidade de vida dos doentes.¹⁰

A DA está associada a um aumento significativo da duração do internamento hospitalar e a maiores taxas de reinternamento,⁷ tendo-se verificando num estudo envolvendo 1417 doentes submetidos a ressecção cirúrgica colorectal e a anastomose primária, que a duração do internamento nos doentes que desenvolveram DA foi de 28 dias, em constraste com 10 dias, nos doentes sem esta complicação. Nesse mesmo estudo a taxa de mortalidade foi de 32% vs 4 % respectivamente.⁵

A DA é frequentemente sub-reportada pelos especialistas, o que associado à ausência de uma definição universalmente aceite e utilizada torna difícil os estudos e a comparação entre centros cirúrgicos.^{11,12}

A investigação científica tem-se focado nas consequências clínicas da DA, havendo muito poucos estudos de ciência básica focado na etiologia do problema, o que tem prejudicado o avanço do conhecimento nesta área.²

Ainda não se conseguiu estabelecer a fisiopatologia da DA e processos como a isquémia, frequentemente identificada como a principal responsável pela DA, terão um papel menos proeminente na complicação do que o tradicionalmente referido.²

O processo de normal cicatrização da anastomose colorectal não é ainda bem estudado. Grande parte deste conhecimento resulta de extrapolações do processo de cicatrização cutânea, este sim bem estudado, sendo necessários estudos específicos sobre o processo de cicatrização intestinal para perceber o que leva à deiscência.¹³

Diversos factores de risco têm sido associados à DA, contudo, muita controvérsia permanece acerca da influência de cada factor na complicação, do modo como poderão ser usados para calcular o risco individual de cada doente e de que factores poderão ser modificáveis ou evitáveis a nível pré-operatório para prevenir a DA. Curiosamente, em muitos casos de DA, nenhum destes factores de risco reconhecidos parece justificar a ocorrência da complicação, o que corrobora a hipótese de que outros mecanismos, ainda por esclarecer, poderão estar na sua origem.³

A maioria dos cirurgiões concorda que a DA frequentemente não é devida a um erro técnico e que raramente se consegue prevêr quais os doentes que irão desenvolver esta complicação.² Uma vez que a avaliação clínica do cirurgião tem um baixo valor preditivo de DA, intra-operatoriamente este resultado é habitualmente sub-estimado. O mesmo se verifica em relação ao diagnóstico de DA, havendo uma grande necessidade de ferramentas mais precisas e fáceis de aplicar, que alterem este paradigma.¹⁴

Apesar de toda a investigação clínica e laboratorial existente sobre DA, da enorme inovação nas técnicas e instrumental cirúrgico e da melhoria nos cuidados peri-operatórios, a taxa de incidência da DA mantém-se estável há várias décadas, prevendo-se que assim irá persistir no futuro próximo,^{2,7,10,15–17} uma vez que ainda muito está por esclarecer nesta área.

O objectivo desta revisão analítica é identificar e resumir os pontos ainda não totalmente esclarecidos sobre a fisiopatologia e factores de risco da DA e assim identificar lacunas que merecem um olhar atento dos investigadores.

METODOLOGIA:

A pesquisa bibliográfica foi efectuada com recurso à base de dados PUBMED e Cochrane Library, utilizando-se como palavras chave: “Colorectal surgery AND anastomotic leakage” e foi restringida a artigos em língua inglesa e portuguesa. O intervalo temporal abrangido foi de 01/01/2006 até 15/10/2016, tendo sido incluídos vários tipos de estudos: revisão sistemática, meta-análise, ensaio clínico, estudo multicêntrico, conferência de consenso e estudo observacional.

Um total de 1333 artigos foram identificados e foi feita uma análise inicial por título e respectivo resumo. Os dados examinados nos artigos (critérios de inclusão) incluíram a definição, epidemiologia, fisiopatologia, factores de risco, abordagens terapêuticas e de prevenção e gestão da deiscência da anastomose após cirurgia de ressecção colorectal. A exclusão só foi feita quando havia uma diferença substancial do objectivo principal tendo-se seleccionado para leitura na íntegra 156 artigos.

Após leitura minuciosa do texto integral foram então seleccionados 59 artigos com base no potencial para contribuir para uma análise da deiscência da anastomose nos termos referidos acima, tendo se excluído 97 por não cumprirem os critérios de inclusão.

Adicionalmente foi realizada uma pesquisa manual da bibliografia destes artigos para identificar outros artigos relevantes, aplicando-se os mesmos critérios de inclusão, desta feita sem restrição de data. Foram identificados nesta altura 80 artigos.

Um total de 139 artigos foram analisados para a realização da revisão analítica.

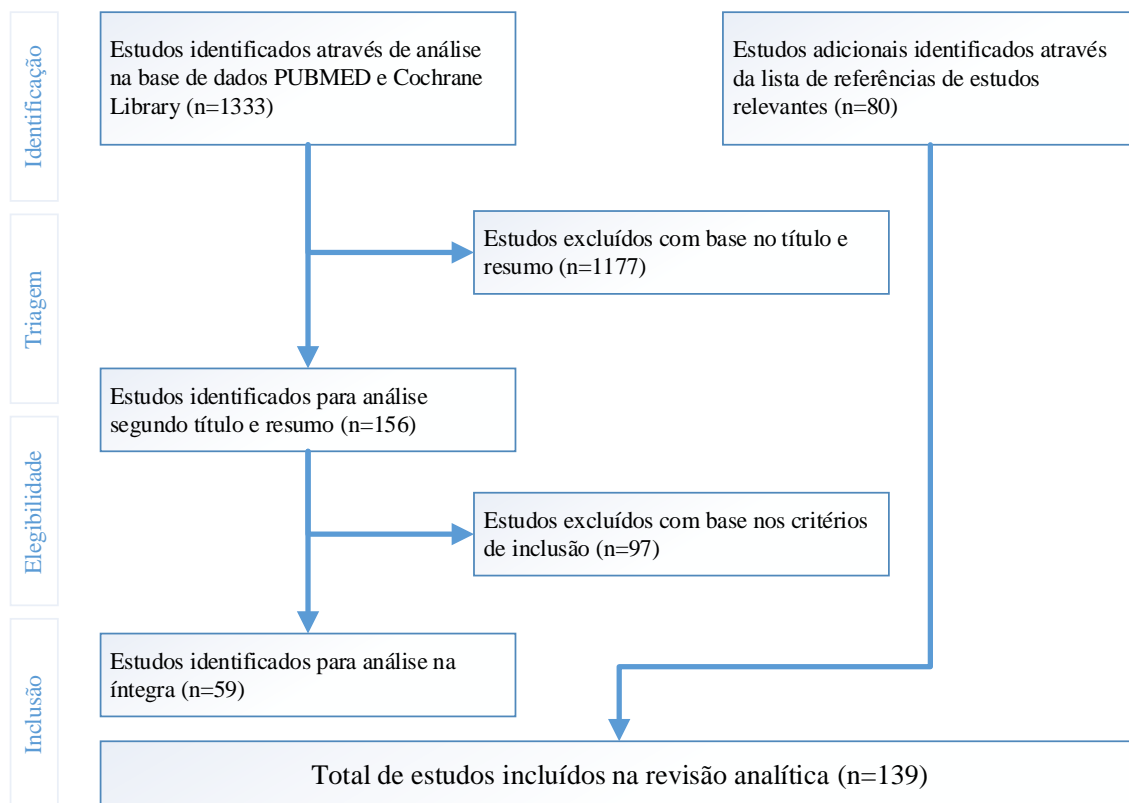


Figura 1: Diagram de fluxo do processo de selecção de artigos.

DEFINIÇÃO:

Do ponto de vista investigacional, clínico e económico é importante a existência de uma definição universal de DA e de métodos padronizados de medição da mesma para que se possam efectuar análises comparativas válidas.

A taxa de incidência de DA é frequentemente usada como indicador de qualidade das instituições e equipas cirúrgicas. No entanto, esta comparação intra e inter instituições tem sido dificultada pela ausência de standardização do conceito e das técnicas de avaliação.^{8,10,11,18-23}

Em 1991 o *United Kingdom Surgical infection in Rectal Cancer Study Group* definiu DA como a fuga de conteúdo do lúmen intestinal a partir da sutura entre duas vísceras.²⁴ Esta definição não foi globalmente aceite¹¹ e no período de tempo entre 1993–1999 as revisões sistemáticas encontraram mais de 29 definições de DA e entre 2000–2009 cerca de 59 definições.²²

Em 2010, após uma revisão de literatura, o *International Study Group of Rectal Cancer* propôs uma nova definição de DA mais orientada para a cirurgia colorectal: “qualquer defeito na integridade da parede intestinal no local de anastomose colo-cólica, colorectal ou colo-anal, que leve a uma comunicação entre os compartimentos intra e extra luminal”. De acordo com esta definição um abscesso pélvico adjacente à anastomose é considerado também uma deiscência, mesmo que não possa ser demonstrada uma comunicação com o lúmen intestinal.¹²

O mesmo grupo sugeriu que a DA deve ser estratificada de acordo com o seu impacto na abordagem clínica do doente:

- i. Grau A - não implica nenhuma alteração na abordagem do doente.
- ii. Grau B - requer uma intervenção terapêutica activa.
- iii. Grau C - requer uma re-intervenção cirúrgica por via laparoscópica ou laparotómica.¹²

Até à data não existe nenhuma definição padronizada, validada, uniformemente utilizada e universalmente aceite de DA, contribuindo para uma grande heterogeneidade na literatura, o que dificulta uma avaliação objectiva da mesma. A definição, os parâmetros clínicos e a investigação radiológica usados para definir, medir e detectar esta complicação variam entre estudos e instituições, ou não é feita a sua definição de todo, não sendo possível uma comparação precisa entre os mesmos, nomeadamente quando se estima a taxa de incidência de DA.^{11,13,25-27}

EPIDEMIOLOGIA:

A taxa de prevalência da DA após cirurgia colorectal varia amplamente na literatura internacional, consoante as instituições e quase não existem meta-análises realizadas sobre este assunto, que permitam apontar conclusões com uma boa evidência.

Na primeira conferência internacional sobre DA, em Chicago, os dados apresentados relativamente à Europa, baseados numa única revisão sistemática de 2001, indicavam que a incidência de DA para a cirurgia gastrointestinal no geral e não especificamente para a colorectal variava entre 0%-50%, com a incidência mais alta encontrada após ressecção anterior do recto. Nos EUA este intervalo variava entre 2%-20%.²

Existe também grande escassez de dados publicados relativos à situação específica de Portugal, estando apenas disponível um trabalho final de especialização de 2014, que se dedicou ao estudo observacional retrospectivo em doentes submetidos a cirurgia colorectal por doença neoplásica, diverticular e inflamatória, em 44 hospitais públicos de Portugal Continental, no período de 2009 a 2011. Neste estudo verificou-se entre os 20.380 doentes incluídos, uma taxa de complicações pós-operatórias de 21,1% (doentes com pelo menos uma complicação pós-operatória) e especificamente para a DA uma taxa de 3,2%.²⁸

Esta grande variação da taxa de incidência deve-se provavelmente às múltiplas definições de DA utilizadas.^{23,29-32} O facto de muitos estudos não incluírem a DA subclínica ou radiológica, apesar da reconhecida associação desta complicação com a formação de estenoses da anastomose e uma pior função intestinal, contribui também para o pouco conhecimento existente sobre a epidemiologia da DA.³³

Alguns autores sugerem que estas taxas são influenciadas pelas características específicas do doente, do tipo de cirurgia realizada, de factores peri operatórios e sobretudo do local anatómico onde é realizada a anastomose.²⁹

FISIOPATOLOGIA:

Apesar da extensa investigação realizada no âmbito da identificação de factores de risco para DA, ainda não é claro porque razão algumas anastomoses sofrem deiscência e outras não. Consequentemente, não é possível prever de forma precisa a ocorrência desta complicação ou explicar porque alguns doentes a desenvolvem e outros não.¹³

Embora não se possa negligenciar a influência dos aspectos técnicos na sua etiologia, o que se verifica é que mesmo uma anastomose perfeita realizada pelo cirurgião mais capacitado pode desenvolver uma deiscência. Este dado, juntamente com o facto de apesar da extensa evolução científica e tecnológica a vários níveis, a incidência da complicação manter-se inalterada, sugere que a sua patogénese fundamental se mantém obscura.^{13,34}

Um número crescente de autores sugere que tal se deve sobretudo ao desconhecimento do complexo processo biológico de cicatrização anastomótica não patológica, dita normal, que é muito difícil de mimetizar *in vitro*.^{13,22}

A compreensão da fisiopatologia da cicatrização da anastomose é fundamental para permitir desenvolver intervenções que contribuam para a prevenção e terapêutica da DA, influenciando positivamente e a curto prazo a qualidade da investigação sobre a mesma e reduzindo a sua carga clínica a longo prazo.^{13,22}

Revisões sistemáticas têm demonstrado que a investigação da DA em modelo animal é de fraca qualidade, apontando para a necessidade de se realizarem estudos em humanos.³⁵

Em seguida será resumido algum do conhecimento obtido até ao presente sobre os mecanismos da normal cicatrização das anastomoses coloreticais e do provável **papel da microbiota intestinal** neste processo.

1) Mecanismos de cicatrização da anastomose

1.1) Cicatrização gastrointestinal versus cutânea

A cicatrização gastrointestinal, incluindo as anastomoses colórectais, não está anatomicamente acessível à observação, ao contrário da cicatrização cutânea,^{13,22,36} e podemos especular que esta inacessibilidade poderá explicar porque é que o processo da cicatrização gastrointestinal tem sido tão pouco compreendido relativamente ao cutâneo, objecto já de extenso estudo.

Pensa-se que existem componentes comuns a ambos os processos de cicatrização, tais como as três fases clássicas - inflamação, proliferação e remodelação. No entanto, a cicatrização gastrointestinal, e em particular a colórectal, tem particularidades inerentes, dependentes da diferente composição dos tecidos envolvidos e das reacções a uma agressão específica como é a ressecção cirúrgica.^{13,22,36}

O ambiente onde se processa a cicatrização parece ter grande importância. Actualmente não se sabe até que ponto as diferenças entre a flora cutânea e a flora intestinal influenciam este processo.³⁷⁻³⁹ Apesar de a cicatrização gastrointestinal ocorrer num ambiente sujeito a grandes alterações da perfusão vascular e a maiores forças de cisalhamento, é um fenómeno mais rápido do que a cicatrização cutânea.^{13,36,40}

O processo de reparação cicatricial dos tecidos é caracterizado por um equilíbrio entre a síntese e degradação do colagénio, que é, isoladamente, a molécula mais importante na determinação da resistência das anastomoses.⁴¹

As diferenças entre o mecanismo de síntese do colagénio gastrointestinal e do cutâneo podem explicar porque estes dois processos de cicatrização são distintos.⁴¹ O colagénio no sistema gastrointestinal (subtipos I, o predominante, III, V) é produzido por fibroblastos e células do músculo liso, ao contrário do que sucede na pele, onde é produzido apenas por fibroblastos (subtipos I,III).¹³

No período pós operatório a degradação do colagénio inicia-se nas primeiras 24 horas e durante os primeiros 4 dias predomina sobre a síntese e deposição de colagénio maduro, e inclusivamente os estudos parecem mostrar que o risco de DA é mais elevado neste

mesmo período de tempo.⁴² Estes processos são mediados pela activação de collagenases denominadas metaloproteinases da matriz (MMPs), que têm uma importância fundamental na regulação da cicatrização colorectal, sendo muito menos importantes na cicatrização cutânea.²²

As metaloproteinases da matriz são cruciais para a normal cicatrização da anastomose gastrointestinal. Se por algum motivo estas collagenases estão sobre-reguladas na mucosa colorectal, sobretudo numa fase precoce da cicatrização, poderão contribuir para a lise exagerada do colagénio, resultando numa diminuição da força anastomótica.²²

De facto, um estudo com ratinhos sujeitos a anastomose cólica e utilizando um inibidor das MMPs, administrado durante os 3 primeiros dias de pós operatório, revelou, ao 4º dia de pós operatório uma maior fracção de colagénio depositado na camada submucosa da anastomose. A força tênsil da anastomose destes ratinhos também foi maior quando comparada com a dos ratinhos que não receberam os inibidores.⁴³

Vários outros estudos corroboram que o uso de inibidores destas enzimas aumenta a força tênsil das anastomoses no pós operatório.⁴⁴

Alguns autores sugerem que doentes com alterações pré-existent na matriz extracelular dos seus tecidos, tal como a razão colagénio tipo I/III e uma maior expressão de collagenases, poderão ter um risco aumentado para DA, quando submetidos a anastomoses colorectais.⁴²

1.2) Camadas importantes para a cicatrização da anastomose

A parede do cólon é composta por quatro camadas: a mucosa, a submucosa, a muscularis própria e a serosa. Aquando da ressecção colorectal, todas as camadas são transseccionadas e estão envolvidas na construção da anastomose.

A camada mucosa é fundamental para o processo de cicatrização da anastomose cólica.^{13,15,45} A este nível, a interacção entre bactérias, muco (a primeira linha de defesa contra factores externos no tracto gastrointestinal) e camada mucosa é importante para manter a homeostasia necessária à ocorrência de uma cicatrização normal. A interacção desta camada com o conteúdo intraluminal pode contribuir para a fisiopatologia da DA.¹⁵

Com efeito, ratinhos *knockout* para o gene Muc2 (codificante da mucina 2, essencial na barreira

protectora do epitélio intestinal) apresentam maior translocação bacteriana para os gânglios linfáticos e baço⁴⁵ e são mais susceptíveis a desenvolver DA do que ratinhos de controlo.^{46,47}

Também os macrófagos, presentes maioritariamente na mucosa, e constituindo o maior *pool* de macrófagos teciduais do corpo, podem influenciar o resultado da cicatrização anastomótica.⁴⁶⁻⁴⁸ Esta população de células inicia a sua migração para os tecidos lesados após as primeiras 48h, libertando diversos factores de crescimento que permitem a sua reparação. Vários estudos apontam para que a sua ausência e/ou defeito possa contribuir para a DA, até porque são uma das peças principais da resposta inflamatória, podendo expressar um fenótipo pró-inflamatório e consequentemente perturbar a cicatrização normal, ou pelo contrário um fenótipo anti-inflamatório, promovendo a mesma.⁴⁶⁻⁴⁸

A submucosa é composta por tecido conjuntivo, tem a maior força tênsil de todas as camadas e é o principal local de existência e proliferação de fibroblastos, responsáveis pela síntese e deposição de colagénio.^{13,40} A activação destes fibroblastos é fundamental para a cicatrização da anastomose, tendo inclusivamente a resistência da anastomose já sido associada com a quantidade e grau de *cross linking* de fibrilhas de colagénio na camada submucosa e sua maturação.¹³

Por seu lado, a muscularis própria apresenta uma função essencialmente peristáltica, e mesmo apesar de ter algum conteúdo em colagénio, não parece contribuir com muita força adicional à anastomose.⁴²

A serosa, uma fina camada que reveste a muscularis própria, fornece uma matriz para os fibroblastos, contribuindo também para a força tênsil do tecido cólico e da anastomose.⁴² Aquando a construção cirúrgica da anastomose, a sua aposição directa minimiza o risco de deiscência, tendo sido descrito que as partes do tracto gastrointestinal sem esta camada têm uma incidência mais elevada de DA.⁴² Realce-se ainda que na pele não existe um componente equivalente a esta camada.¹³

Muito embora seja referido frequentemente na literatura que a submucosa é a mais importante camada para a construção cirúrgica da anastomose, uma vez que possui o grosso do colagénio da parede intestinal, funcionando como uma verdadeira âncora de sustentação da sutura, não parece estar definida qual é a camada mais importante para a protecção da anastomose em termos de DA.^{10,13} Igualmente há escassez de evidência forte para aspectos relevantes da construção da anastomose neste sentido, como as camadas incluídas na sutura, configuração óptima, etc. O nível mais elevado de evidência parece existir para a não superioridade da técnica sutura manual vs sutura mecânica em termos desta complicação.^{13,22}

2) Papel da microbiota intestinal

Há mais de 60 anos que se sugere que a microbiota intestinal tem um papel central na fisiopatologia da DA ⁴⁹, o que tem vindo a ser recentemente alvo duma atenção acrescida.^{22,34,50,51} Tudo aponta para que espécies bacterianas presentes especificamente nos tecidos anastomóticos, mas não na microbiota intestinal luminal, contribuam para explicar a ocorrência da DA.^{26,27}

Os processos decorrentes da agressão cirúrgica, levam a um aumento do *stress* catabólico, à activação imunitária, à redistribuição dos nutrientes do intestino para os tecidos em cicatrização e a alterações na concentração de oxigénio luminal e da mucosa, o que é interpretado pelos sistemas de homeostasia como uma alteração do *status* de saúde.¹³

É possível que a microbiota intestinal reaja a esta alteração no *status* de saúde do hospedeiro, com alterações adaptativas na sua composição e na sua função até que haja uma recuperação completa da homeostasia do organismo.^{26,45,51}

Estas alterações da microbiota poderão ser no sentido de um morfótipo e fenótipo de bactérias de maior virulência ou na selecção das estirpes que expressam uma virulência especialmente marcada, em detrimento de outras.²⁶

A perda da microbiota citoprotectora nos tecidos envolvidos na anastomose pode igualmente facilitar a colonização e invasão por microbiota patogénea e dificultar a cicatrização da anastomose. Um exemplo deste processo é a família dos *lactobacilos*, que parece estar reduzida nos tecidos anastomóticos, levando a uma desaceleração da cicatrização, o que pode ter um papel na ocorrência da deiscência.^{52,53}

Concomitantemente, os tecidos anastomóticos lesados pela cirurgia, libertam substâncias quimioatractivas que poderão também promover o tropismo de determinadas espécies bacterianas para o local da anastomose.^{52,53}

Diversos estudos usando modelos animais, nomeadamente ratinhos,²⁶ confirmam que a agressão cirúrgica no local da anastomose induz uma alteração na composição e função da microbiota específica destes tecidos, que não é observada nas amostras fecais luminais.

De facto, verifica-se um aumento dramático na concentração de determinadas bactérias nos tecidos anastomóticos nas semanas seguintes à cirurgia colorectal (algumas normalmente comensais do intestino, mas que possuem capacidade de adquirir propriedades patogénicas em determinadas condições),^{50,54} embora ainda não se consiga explicar de que modo este achado contribui para a fisiopatologia da DA, ou se contribui de todo.

Nos tecidos anastomóticos de ratinhos que desenvolveram DA, encontrou-se maior concentração de espécies de *Enterococcus*, *Escherichia* e *Shigella* comparativamente aos ratinhos que não desenvolveram esta complicação. Aquando do momento da DA as concentrações destas espécies bacterianas chegaram a ser 200 a 500 vezes superiores.²⁶

Especula-se que estas bactérias poderão contribuir para a DA, sobretudo pelo aumento da sua actividade virulenta, nomeadamente relacionada com o aumento de produção de enzimas de degradação da matriz (como as collagenases já referidas – e entre estas as metaloproteinases) e de factor citotóxico necrotizante.⁵⁰ Daqui, resulta uma anastomose com menor resistência e com maior susceptibilidade a DA.

Efectivamente, nos modelos de ratinho citados acima,²⁶ os mesmos autores demonstraram que *Enterococcus faecalis* promove sobrerregulação da actividade de collagenases, e sobretudo activação da metaloproteinase MMP9, causando degradação do colagénio fundamental para formação de tecido cicatricial.⁵⁰ Com efeito, a MMP9 é uma metaloproteinase particularmente associada com a inflamação no geral^{55,56} e com DA em particular.^{43,44,57,58}

É de realçar ainda que num estudo feito pelos mesmos autores com uma pequena coorte de doentes sujeitos a cirurgia de ressecção cólica, *Enterococcus faecalis* e outras bactérias com estas propriedades foram isoladas do local anastomótico e não foram afectadas pelo uso de antibióticos padrão usados profilaticamente neste tipo de cirurgia.⁵⁰

À luz destes e de outros achados, alguns autores sugerem que os antibióticos mais comumente usados na cirurgia colorectal poderão não promover a eliminação destas bactérias e até permitir a sua proliferação e predominância no local de cicatrização.⁵¹

De facto, o uso inadequado de antibióticos pode contribuir para a colonização dos locais de anastomose por estirpes de bactérias mais patogénicas.⁵¹ Estas bactérias, quando estimuladas ou activadas por elementos do hospedeiro no local de lesão tecidual anastomótica, podem então transformar-se e expressar um fenótipo de destruição tecidual.⁵¹

Várias outras estirpes bacterianas têm sido implicadas na DA, como por exemplo a *Pseudomonas aeruginosa*, que tem emergido como comensal frequente no período pós-operatório de doentes hospitalizados. Um estudo com modelos animais, em que foi realizada cirurgia de ressecção cólica e anastomose a ratinhos, demonstra que a *Pseudomonas aeruginosa* sofre, no local anastomótico, uma mutação genética que resulta na sua transformação num fenótipo com capacidade de destruição tecidual, provavelmente causando deiscência.⁵¹

Curiosamente, ainda que os tecidos anastomóticos *per si* consigam induzir este fenótipo mais agressivo (i.e. factores presentes nos tecidos cólicos são responsáveis *per si* pela mudança fenotípica), as bactérias apenas conseguiam exercer completamente o seu potencial de causar uma verdadeira DA, quando se adicionava radioterapia pré-operatória semelhante à usada na prática clínica.⁵¹

Esta é uma observação interessante e com relevância para a cirurgia oncológica colorectal, uma vez que parece confirmar a sugestão, já feita em 1988 por *Brook et al*, de que ocorre uma alteração da composição e virulência da flora colorectal nos doentes após radioterapia.⁵⁹ Assim, apesar da influência adversa da radioterapia na DA ser normalmente atribuída à inflamação tecidual e à lesão microvascular, é possível que alterações induzidas pela radioterapia na flora colorectal, resultem num microambiente bacteriano pró-DA, que não sucederia sem esta interação⁵¹.

Um desafio para o futuro, será progredir na investigação sobre esta possível alteração da microbiota induzida pela radioterapia, o seu verdadeiro papel na DA e estratégias de mitigação dos seus potenciais efeitos nocivos. É importante de igual forma colocar estes resultados no contexto por exemplo da prática cirúrgica oncológica colorectal de alto risco, uma vez que os cirurgiões cada vez mais operam doentes mais complexos e mais idosos, que frequentemente recebem quimioterapia e radioterapia previamente à cirurgia de ressecção.⁴²

3) Factores de Risco

Até hoje, foi identificada uma panóplia de factores de risco para DA após cirurgia colorectal, embora nem sempre consensuais.⁶⁰

Na literatura estes factores são categorizados como locais e gerais;⁶ modificáveis e não modificáveis;⁹ relacionados com o doente, intraoperatórios e específicos da doença;⁶¹ específicos do doente, intra-operatórios e específicos da anastomose rectal baixa;⁶² e ainda pré, intra e pós-operatórios,^{29,63} entre muitos outros.

Apesar da deiscência poder ocorrer em doentes sem factores de risco,^{64,65} a sua incidência é maior nos doentes que os possuem (sobretudo quando múltiplos). Alguns destes factores, quando identificados, podem ser modificados, pelo que o seu reconhecimento e avaliação poderá contribuir para implementar estratégias de redução/minimização do seu impacto em indivíduos de alto risco.^{15,18,61,66}

Conhecer os factores de risco permite-nos também um melhor planeamento cirúrgico – a anastomose é uma opção segura ou deve ser evitada? Deve considerar-se o uso de estomas de derivação?^{13,15,29,31,60,61,65}

Nesta revisão apresentam-se alguns dos factores de risco mais significativos, apesar de existirem outros conhecidos e outros ainda por identificar. Optou-se por os categorizar de um modo abrangente, divididos em factores de risco **relacionados com o doente, relacionados com a doença e relacionados com a cirurgia e respectivo período peri-operatório.**

3.1) Factores de risco relacionados com o doente

Obesidade

A obesidade é apontada em diversos estudos como factor de risco para DA.⁶⁷ Uma vez que a definição não é uniforme, o grau de obesidade e o aumento de risco associado podem estar sujeitos a diferentes interpretações. Em determinados estudos, um índice de massa corporal (IMC) superior a 30 (definição de obesidade segundo o *Centers for Disease Control and prevention*), aumenta o risco de desenvolver DA quase 3 vezes.⁶⁸

A fisiopatologia da DA no doente obeso continua pouco clara. Não é consensual se o doente obeso tem um defeito tecidual e da cicatrização que condicionem mais DA, ou se a realização da anastomose no doente obeso é mais complexa e delicada devido a questões anatómicas como o mesentério e epíploon mais espessos, condicionando mais dificuldades técnicas, cirurgias mais

prolongadas e maiores perdas de sangue que aumentam o risco de DA.⁶⁵

Outros mecanismos que poderão explicar a relação entre obesidade e DA em cirurgia colorectal são uma diminuição da oxigenação nos locais de anastomose (uma vez que a massa de tecido adiposo expande sem um aumento concomitante no fluxo sanguíneo distribuído a cada célula, resultando numa hipoperfusão relativa dos tecidos), uma penetração ineficaz de antibiótico peri-operatório, o aumento de pressão intra-abdominal^{29,68-70}, uma menor diversidade microbiana e uma menor resposta inflamatória e imunitária.^{3,29,69,70}

Num estudo recente³ sobre DA em cirurgia colorectal, avaliou-se a composição da microbiota de 8 doentes com DA e de 8 doentes que não desenvolveram esta complicação. Encontrou-se uma associação entre obesidade e a ausência de grupos bacterianos “benéficos”.

Especificamente, foram detectadas concentrações aumentadas de bactérias do grupo das *Lachnospiraceae*, que degradam exageradamente a mucina, nos doentes com DA (27.3 ± 15.9 %), positivamente associadas com o seu IMC.

Os autores verificaram ainda uma correlação negativa entre concentrações aumentadas deste grupo bacteriano com o nível de diversidade bacteriana encontrada, relacionado por sua vez à ocorrência de DA.³

Os autores sugerem que a relação entre *Lachnospiraceae* e DA pode dever-se a uma associação entre obesidade e uma diversidade bacteriana inferior à partida nestes doentes ou que a presença de *Lachnospiraceae* pode estar directamente associado com DA, uma vez que é encontrada frequentemente na flora de indivíduos obesos.³

Diabetes mellitus (DM)

A DM é um factor de risco bem estabelecido para a cirurgia em geral, associada a um aumento da morbilidade e mortalidade peri-operatória e a um maior tempo de internamento. Em vários estudos já foi identificada como factor de risco para DA.^{71,72}

Em 2015, *McDermott et al.* demonstraram, numa revisão sistemática de mais de 451 artigos, que os doentes com DM apresentavam um risco significativamente aumentado de DA assim como maior

mortalidade comparativamente com doentes não diabéticos.²⁹

Outra meta-análise do mesmo ano corroborou esta evidência, demonstrando que a diabetes estava associada a um risco 1,661 vezes aumentado de DA após cirurgia colorectal (95% CIs = 1.266–2.178) e que mesmo após ajustamento para o factor “obesidade” e/ou “índice de massa corporal”, os doentes com diabetes tinham um aumento significativo no risco de DA (OR = 1.572, 95% CIs = 1.112–2.222). Quando ambos os factores eram considerados, os doentes com DM e obesidade tinham uma incidência ainda maior da complicação (OR = 1.812, 95% CIs = 1.171–2.804).⁷³

Alguns estudos em modelos animais demonstraram o efeito negativo da diabetes na cicatrização de anastomoses, identificando vários mecanismos que poderão contribuir para uma cicatrização colorectal ineficaz.^{74,75}

A exposição crónica prolongada à hiperglicémia é o desencadeante primário das complicações micro e macrovasculares da diabetes, sendo a formação endógena dos produtos finais de glicosilação avançada, (AGEs - *advanced glycation end-products*) um dos principais responsáveis pelos danos celulares e tecidulares observados nesta doença, parecendo acontecer o mesmo nos casos de DA.⁷⁵

A doença microvascular periférica associada à DM, englobando os danos endoteliais e na integridade da microcirculação causados pela hiperglicémia, conduz a uma diminuição da perfusão tecidular com hipóxia e isquémia, um dos mecanismos fisiopatológicos da DA. Adicionalmente a angiogénese ineficaz com diminuição de produção de níveis de VEGF também parece estar implicada.^{75,76}

A hipóxia tecidual tem como consequência uma resposta inflamatória aumentada. De facto, sabemos que a inflamação tem um papel major na fisiopatologia da DM, sendo que a doença promove um fenótipo disfuncional pró inflamatório e pró fibrótico.⁷⁵ A própria hiperglicémia actua como regulador positivo da inflamação, inibindo directamente a cicatrização através da formação dos AGEs, implicados na produção de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1), que entre outras coisas, prejudicam a síntese do colagénio.⁷⁶

Na DM há ainda a referir níveis aumentados de MMPs e disfunção de múltiplas linhagens celulares, com defeitos na quimiotaxia, fagocitose e actividade bactericida, principalmente de fibroblastos e macrófagos. Adicionalmente, estes doentes apresentam defeitos na produção de factores de crescimento e espessamento da membrana basal dos capilares e arteríolas que funcionam como barreiras anatómicas à fundamental migração celular.⁷⁶

Curiosamente, nos doentes com DM, à semelhança do que acontece na obesidade, há um aumento de espécies bacterianas com propriedades potencialmente nefastas para a cicatrização dos tecidos, como por exemplo o grupo das *Lachnospiraceae* que fazem degradação de mucina. Apesar da microbiota intestinal ter sido recentemente associada com a origem da DA na diabetes,^{77,78} ainda não é claro qual o papel desta disbiose na predisposição para DA.⁷⁸

Consumo de tabaco e álcool

O consumo actual de tabaco e/ou uma história de consumo anterior (>40 UMA)⁷⁹, constituem factores de risco independentes para DA.^{1,71,80,81}

O tabagismo é uma das principais causas de doença microvascular correlacionada com isquémia tecidual, associado a DA principalmente através de processos isquémicos peri-anastomóticos.⁷⁹

Pensa-se também que o consumo de tabaco possa precipitar uma infecção pulmonar invasiva, levando a uma lesão do epitélio pulmonar que poderá relacionar-se posteriormente com a ocorrência de DA.²¹

Num estudo em que se avaliaram 246 doentes submetidos a colectomia esquerda com anastomose primária por diversas patologias, incluindo diverticulite e CCR, verificou-se que os fumadores tinham uma probabilidade 4 vezes maior de sofrer DA em relação aos não fumadores (OR 4.2, intervalo de confiança 95% 1.3 a 13.5, $P = .02$).⁸¹

A cessação tabágica de curto prazo (2/3 semanas) não parece reduzir a taxa destas

complicações^{7,82}, pelo que a descontinuação tabágica por um período mínimo de 4 a 8 semanas antes da cirurgia, que se deveria manter ao longo de toda a fase de cicatrização no pós operatório, seria o procedimento ideal, devendo mesmo a cirurgia electiva ser adiada até se conseguir tal objectivo.⁷¹

Do mesmo modo, o consumo de álcool acima dos níveis recomendados (>105g de álcool por semana de forma reiterada), parece também ser factor de risco para DA.⁸⁰ A DA poderá ocorrer essencialmente devido aos efeitos do álcool na função hepática e relacionada com as doenças hepáticas que se desenvolvem pelo seu excessivo consumo²¹, como será explicado adiante.

Desnutrição e hipoalbuminemia

Desnutrição é definida pela *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* como um IMC <18.5 Kg/m² ou uma perda de peso não intencional de >10% do peso sem limite temporal combinada com IMC<20 (se idade <70) ou IMC <22 (se idade >70).

A hipoalbuminémia é muitas vezes considerada como marcador ou sinónimo de desnutrição. Contudo, dado que a albumina é uma proteína de fase aguda a hipoalbuminémia pode ser causada por uma inflamação sistémica e não ser secundária a um estado de desnutrição.

A desnutrição e a hipoalbuminémia têm consistentemente sido apontadas como interferindo negativamente com os resultados cirúrgicos no geral.⁸³

No caso da cirurgia colorectal estes dois factores assumem ainda maior importância, uma vez que doentes com neoplasia maligna avançada ou com doença intestinal inflamatória podem-se apresentar

desnutridos ou com hipoalbuminémia importante no período pre-operatório, quer por anorexia com uma diminuição do consumo oral, quer por obstrução ou fístulas intestinais, quer por uma diminuição da capacidade de absorção, quer por um grande volume de perdas a partir do tracto gastrointestinal.⁸⁴

Vários estudos demonstraram não só que a desnutrição está associada a um aumento do risco de DA ^{6,7,27,61,62}, como nos doentes que desenvolvem a deiscência, a desnutrição agrava o prognóstico.⁶

Frequentemente a desnutrição coexiste com outros factores que influenciam o processo de cicatrização da anastomose,⁶ como por exemplo a hipoproteinémia e a anemia que afectam a perfusão e oxigenação nas margens anastomóticas, predispondo também para a DA.¹⁶

Julga-se que a desnutrição interfere negativamente com a cicatrização ao afectar a homeostasia entre a lise/síntese de colagénio (nomeadamente através da deficiência de vitamina C, ferro, zinco, e aminoácidos essenciais como a metionina e a cisteína), ao interferir com os mucopolissacarídeos sulfatados essenciais para a organização das subunidades de colagénio em fibrilhas e fibras e ao alterar proliferação dos fibroblastos.⁶

A desnutrição condiciona uma diminuição da glicose, fundamental como fonte energética para as funções inflamatória e imunitária. Deste modo, promove a deterioração da imunocompetência e da resposta inflamatória do hospedeiro e reduz a capacidade dos fibroblastos de deposição e conformação do colagénio, o que é essencial para uma cicatrização anastomótica adequada.⁸⁵

Vários autores observaram que doentes com nível de albumina inferior a 3,5 g/ dl no período pré operatório, apresentavam maior taxa de DA, apontando a hipoalbuminémia como factor de risco para esta complicação.^{6,27,61,62,71}. Os valores pré-operatórios de albumina já foram mesmo considerados os melhores preditores de mortalidade após cirurgia colorectal.^{86,87}

Além de ser considerada como um indicador pré-operatório do estado nutricional do doente, a hipoalbuminémia pode contribuir para o desenvolvimento de várias complicações pós operatórias incluindo a DA.^{84,88}

Um estudo recente com 200 doentes com CCR submetidos a cirurgia curativa, concluiu que os níveis de albumina sérica podem ser monitorizados peri-operatóriamente e funcionar como marcador para o diagnóstico precoce de DA, mesmo na ausência de sintomas clínicos.⁸⁹

Num outro estudo, a hipoalbuminémia foi associada a um atraso na recuperação do trânsito intestinal, agravando a recuperação pós-operatória do *status* nutricional do doente.⁸⁴

Idade e género

Apesar de alguma controvérsia, diversos estudos demonstram que o género masculino é um factor de risco para DA após cirurgia colorectal,^{11,18,62,66,71,90} provavelmente devido a diferenças na anatomia pélvica, uma vez que há maior dificuldade técnica em realizar a cirurgia na pélvis mais estreita, própria do sexo masculino.^{6,60}

Em determinados estudos a taxa de DA chega a ser duas vezes maior nos homens do que nas mulheres, pensando-se que isto se deve a diferenças moleculares a nível da anastomose, em que o género masculino apresenta menor deposição de colagénio e presumivelmente menor força anastomótica.¹⁸

Postula-se a existência de distintas vias celulares para o metabolismo do colagénio, recuperação tecidual e cicatrização conforme o género.¹⁸

Investigações mais detalhadas sobre a influência do género, demonstraram que os homens depositam menos colagénio na primeira semana pós cirurgia colorectal, e que as mulheres pré-menopáusicas têm maior capacidade de formação de colagénio do que as mulheres na pós-menopausa.^{91,92}

Parece haver uma relação entre as hormonas femininas e a deposição de colagénio, funcionando o estrogénio, presumivelmente, como um factor de protecção da DA, pois existe uma forte associação entre a concentração de colagénio na área anastomótica e uma adequada cicatrização da anastomose colorectal.^{91,92}

Em relação à idade, alguns estudos demonstraram que uma idade superior a 60 anos está associada a um risco aumentado de DA.^{62,93-95} No entanto uma revisão sistemática de 2014 não demonstrou associação entre o envelhecimento e um maior risco desta complicação, recomendando que a avaliação do doente nunca deverá ser baseada somente neste factor.⁹⁶

Comorbilidades e score ASA

Um doente com um *score* ASA (*American Society of Anesthesiologists*) ≥ 3 no pré-operatório (sendo 3 o doente que apresenta uma doença sistémica moderada a grave que condiciona grande limitação funcional, 4 o que apresenta uma doença sistémica grave e/ou potencialmente fatal e 5 um doente moribundo em que não é esperado que sobreviva à cirurgia) está correlacionado com um risco aumentado de DA.^{16,18,20,60,71,90,97} *Buchs et al.* demonstraram que, por cada aumento de uma unidade no *score* ASA, há um aumento do risco de DA de 2,5 vezes.³¹

Várias comorbilidades são consideradas factores de risco para DA, além da desnutrição, obesidade e anemia e poderão ser mais difíceis de modificar ou influenciar no pré-operatório, como é o caso das doenças crónicas como a doença pulmonar, cardiovascular, doença hepática e doença renal. Na sua maioria estas comorbilidades contribuem não só para a ocorrência de DA como também para complicações gerais associadas a uma cirurgia.⁹⁸

No caso da insuficiência hepática crónica esta associação poderá ser especialmente forte, uma vez que o fígado tem funções imunitárias e endócrinas fundamentais que, estando comprometidas, explicam uma maior taxa de falência da cicatrização, mais complicações infecciosas, entre outros efeitos adversos, contribuindo para uma maior taxa de morbilidade e mortalidade destes doentes no pós operatório. A relação entre a fibrose hepática avançada/cirrose hepática e o aumento da ocorrência de DA na cirurgia colorectal foi muito pouco estudada, mas foi já demonstrada tanto em modelo animal⁹⁹ como, recentemente, em humanos.¹⁰⁰

Em modelos de ratinhos com doença hepática avançada detectou-se maior expressão de metaloproteinases como MMP1 e uma concentração inferior de hidroxiprolina (marcador usado frequentemente para monitorização da produção de colagénio) durante o processo de cicatrização intestinal, o que poderá indicar que uma menor concentração de colagénio no tecido anastomótico poderá afectar negativamente a cicatrização da anastomose e estar na base do efeito deletério da disfunção hepática.⁹⁹

Nos doentes com fibrose hepática avançada submetidos a ressecção colorectal a taxa de DA foi de 12,5% vs 2,5% nos doentes sem esta condição ($p = 0.024$), mantendo-se esta diferença estatisticamente significativa após correção para factores de confundimento, o que demonstra que estes doentes estão de facto em maior risco de desenvolver a complicação.¹⁰⁰

Além dos distúrbios da hemostase e da hipertensão portal, que determinam uma desregulação do fluxo sanguíneo esplâncnico com isquémia nas regiões de anastomose e uma maior perda de sangue intra-operatória, estes doentes são também imunocomprometidos e apresentam grande risco de translocação bacteriana e complicações sépticas. Estes doentes apresentam ainda um desequilíbrio na homeostasia dos processos anti e pró-inflamatórios e hipoalbuminémia, reflectindo um metabolismo protéico anómalo. Todas estas alterações concorrem para que o doente com doença hepática crónica apresente elevado risco de DA.¹⁰⁰

3.2) Factores de risco relacionados com a doença

A frequência com que ocorre a DA varia consoante a localização anatómica da anastomose^{7,23,31} e a taxa de DA è menor no cólon proximal e mais elevada no recto, principalmente nas anastomoses rectais ultra-baixas sugerindo que quanto mais distal é a anastomose maior é o risco desta complicação.¹⁸

O risco da DA por ordem decrescente é:- ressecção anterior ultra baixa, ressecção anterior baixa, ressecção anterior alta, hemicolectomia direita, colectomia esquerda segmentar, hemicolectomia esquerda, colectomia transversa, sigmoidectomia e colectomia subtotal.²⁰

A presença de doença diverticular já foi considerada como predictor independente de DA ($P = 0.037$, OR 2.304, 95% CI 1.053-5.042)¹⁷ mas num estudo prospectivo com 616 doentes que realizaram ressecção colorectal e que incluiu doentes com neoplasia, doença inflamatória intestinal e diverticulite, não houve diferença significativa entre a DA de acordo com o diagnóstico pré-operatório¹⁸ e o mesmo se verificou noutros estudos.⁶¹

Os doentes com Doença de Crohn, têm taxas de DA mais elevadas do que os doentes sem este estado inflamatório sistémico. Para além do ambiente inflamatório sistémico, os doentes com Crohn apresentam outras condições co-mórbidas, como a desnutrição, a hipoalbuminémia, a

utilização de fármacos imunossupressores, antecedentes prévios de cirúrgias múltiplas, entre outros factores, todos concorrentes para um aumento do risco de DA.¹⁰¹

Em alguns estudos sobre DA os autores optam por excluir à partida os doentes com doença intestinal inflamatória ou diverticulite, dado o seu *status* inflamatório poder ser um factor de confundimento na detecção ou avaliação do risco precoce de DA.¹⁵ Por outro lado, estas patologias foram relacionadas com uma diversidade bacteriana diminuída mas ainda não se sabe qual o impacto clínico deste achado no risco de DA.¹⁵

3.2.1) Cancro Colorectal e DA: mecanismos específicos e impacto prognóstico

Dada a importância do CCR na actualidade, com uma incidência cada vez maior, a ocorrência de DA nesta população de doentes tem relevância clínica e impacto no prognóstico oncológico a curto e longo prazo nestes doentes.

A maioria dos estudos sobre DA em cirurgia colorectal estão relacionados com CCR. Efectivamente, uma das limitações encontradas é a falta de estudos comparando os *outcomes* em termos de DA nos doentes com patologia colo-rectal cirúrgica oncológica vs não oncológica.

A DA é uma causa major de morbilidade e mortalidade pós operatória no doente com CCR submetido a ressecção potencialmente curativa.^{7,15,27,62,102,103}

Além das consequências a curto prazo, apesar de alguns estudos apresentarem resultados discordantes, a DA nestes doentes associa-se a um pior prognóstico também a longo prazo, sendo um predictor independente de diminuição da sobrevida global e específica do CCR.^{62,103}

Três revisões sistemáticas corroboram estes resultados demonstrando que doentes com DA no pós operatório têm uma sobrevida global e livre de doença aos 5 anos inferior e taxas de recorrência locorregional mais elevadas.^{104–106}

A DA compromete a sobrevida global destes doentes por dar origem a complicações graves que podem ser fatais no pós-operatório, tais como a sépsis, que ocorre com uma frequência cerca de 25 vezes superior nos doentes com DA, e que tem consequências clínicas graves.⁸²

Se compararmos a taxa de incidência de complicações gerais (pneumonia e outras complicações pulmonares, complicações cardíacas, complicações renais, falência multiorgânica) e específicas da cirurgia (hemorragia, obstrução, fístula enterocutânea, infecção da ferida cirúrgica, abscesso, peritonite) entre doentes com DA e doentes sem DA, verificamos que é bastante maior no primeiro grupo. Os doentes com DA têm elevadas taxas de morbilidade e de mortalidade intra-hospitalar, demonstradas em múltiplos estudos.^{2,13,20,22,61}

A diminuição inicial da sobrevida, que se verifica nos doentes com CCR que desenvolvem DA, poderá dever-se à maior taxa de mortalidade por complicações pós operatórias (gerais e específicas) relacionadas com o desenvolvimento da própria deiscência e não relacionadas com mecanismos inerentes à patologia oncológica.¹⁰⁷

A longo prazo, a probabilidade de sobrevida livre de doença é menor no grupo de doentes com DA, mesmo quando se exclui a mortalidade pós operatória. Os mecanismos através dos quais a DA afecta adversamente a sobrevida específica de cancro e aumenta a recidiva, mantêm-se desconhecidos e são foco de especulação.^{107,108}

Uma vez que a DA pode impedir ou atrasar a realização da terapêutica adjuvante, alguns autores atribuem os maus resultados oncológicos a este atraso ou mesmo à não recepção de terapêutica adjuvante.^{106,109}

No entanto, alguns autores, sugerem que o impacto adverso da DA na sobrevida a longo prazo poderá ser também atribuído a processos imunológicos e inflamatórios desconhecidos, que possam aumentar a recorrência do cancro.¹⁰⁷

Uma possível explicação para o aumento da recidiva locorregional após DA é a da exfoliação de células malignas remanescentes viáveis, no local de deiscência.^{106,108,110,111} Vários estudos em modelos animais e experimentais detectaram a presença destas mesmas células tanto no lúmen intestinal como nas linhas de sutura das anastomoses, durante a cirurgia.¹¹¹

Apesar de todos os cuidados técnicos, células tumorais exfoliadas a partir do cancro colorectal ressecado podem permanecer no lúmen intestinal dos doentes após ressecção e ficar implantadas no local de anastomose. Se ocorrer uma DA, estas células tumorais poderão posteriormente disseminar-se através do local de deiscência para o peritонеu, levando a implantação tumoral extraluminal e a recidiva local, condicionando uma diminuição da sobrevida.¹⁰⁶

Esta explicação baseia-se na teoria de que aquando da ressecção tumoral pode haver *spillage* de células tumorais a partir dos vasos linfáticos transeccionados, e na premissa de que estas células mantêm as suas propriedades malignas, permitindo que constituam focos de células que poderão dar origem a metástases.¹¹¹

Foi demonstrado que estas células exfoliadas não têm a capacidade de se implantarem em superfícies com membranas basais intactas; contudo, a sua implantação em locais alterados pela manipulação cirúrgica é bastante eficiente. Consequentemente, o trauma cirúrgico parece favorecer a sementeira de células tumorais.^{106,111}

A resposta inflamatória sistémica subsequente à DA, com libertação de diversos reagentes de fase aguda e mediadores pró-inflamatórios (citocinas, factores de crescimento, etc) poderá estimular o crescimento e proliferação de células tumorais residuais e mesmo a sua disseminação.^{103,104,108,111}

Se a DA originar infecção pélvica e peritoneal, isto irá promover a proliferação, migração e capacidade invasiva das células tumorais exfoliadas¹⁰⁶, como se demonstra em linhagens celulares *in vitro*.¹¹²

A própria infecção peritoneal aumenta os níveis de citocinas inflamatórias e PCR, marcadores associados a uma diminuição da sobrevida global e específica de cancro.¹⁰⁶

A imunossupressão induzida por este estado séptico intra-abdominal também pode contribuir para causar uma redução na actividade natural do sistema imunitário e para uma supressão tumoral incompleta.¹¹³

Contudo, também é possível que a deiscência seja consequência de outras condições primárias, ainda não identificadas, e que sejam estas condições primárias *per si* predictoras ou precursoras de um pior prognóstico, retirando a causalidade primária à DA. Esta possibilidade também poder-se-á estender ao CCR.^{60,108}

Outros factores específicos do CCR que aumentam a taxa de DA (para além do local anatómico) são o tamanho tumoral >3cm e o estágio avançado do tumor (particularmente a presença de metástases a distância), identificando-se uma correlação entre o estágio TNM e DA.^{29,113}

3.3) Factores de risco relacionados com a cirurgia e período peri-operatório

Uso peri-operatório de corticosteróides, anti-TNFs, AINES, morfina, quimioterapia e radioterapia

A evidência disponível sobre os fármacos e terapêuticas que se associam a um risco aumentado de DA, é frequentemente contraditória.

Eriksen et al mostraram na sua revisão sistemática, que o uso pré-operatório de fármacos corticosteróides, sobretudo a terapêutica crónica com altas doses, está associado a um aumento da taxa de DA após cirurgia colorectal. A taxa global de DA no grupo de doentes com utilização pré-operatória de corticosteróides foi de 6.77% (95% CI: 5.48–9.06), independentemente da duração ou da dose, enquanto que no grupo que não utilizou estes fármacos foi de 3.26% (95% CI: 2.94–3.58).¹¹⁴

Slieker et al demonstraram que a taxa de DA era significativamente mais elevada no grupo que fez corticosteróides a longo prazo (50%) vs apenas peri-operatoriamente (19%).¹¹⁵ Estes resultados corroboram os de vários outros autores^{29,62} e demonstram que a cicatrização colorectal também é prejudicada com a utilização destes fármacos, o que já havia sido provado para muitos outros tecidos.

A maioria dos autores parece concordar que a utilização destes fármacos condiciona anomalias e atrasos no processo de cicatrização e uma baixa resistência mecânica das anastomoses. Estas alterações parecem ser mediadas pela acção anti-inflamatória dos corticóides, que impede a migração e normal função de células como os polimorfonucleares e macrófagos, podendo alterar profundamente a degradação e síntese do colagénio, entre outros processos fundamentais.^{116,117}

Estes achados são particularmente relevantes para doentes com doença de Crohn, que sendo uma doença inflamatória crónica com um forte componente de desregulação do sistema imunitário, inclui na sua abordagem terapêutica médica, uma supressão das respostas imune e inflamatória, usando este tipo de fármacos.¹¹⁸

Neste sub-grupo de doentes tem existido alguma controvérsia em relação ao impacto da utilização de corticosteróides no risco de DA. Enquanto alguns estudos mostram que mesmo o uso pré-operatório de doses prolongadas e elevadas não está associado a um aumento da complicação,¹¹⁷ outros, inclusive importantes meta-análises, consideram-no um factor de risco bem estabelecido para a sua ocorrência.¹¹⁸

A controvérsia estende-se à terapêutica biológica com agentes anti-TNF, como o infliximab, usados cada vez com maior frequência, principalmente desde que é mais comum recorrer-se a uma abordagem *top down* para os fenótipos mais graves da doença. No geral, apesar de se concordar que o seu uso condiciona uma cicatrização anastomótica mais lenta, algumas meta-análises revelam um aumento da DA¹¹⁹, enquanto outros estudos chegam à conclusão oposta.¹²⁰

A falta de consenso estende-se ao uso pré-operatório, na doença oncológica, dos anti-angiogénicos inibidores de VEGF (como por exemplo o bevacizumab) que têm emergido como factores de risco, após várias revisões sistemáticas demonstrarem que estes agentes se associavam a maiores taxas de DA do que o esperado.^{10,29}

É igualmente difícil concluir se a radioterapia pré operatória, quer actual (radioterapia neoadjuvante para CCR), quer a história prévia de exposição a radioterapia pélvica (por exemplo para tratamento de cancro cervical ou da próstata) será um factor de risco independente para a DA ou se outros factores de risco concomitantes funcionam como factores de confundimento.⁴²

Os estudos que demonstram de facto uma associação entre radioterapia pré-operatória e o aumento da incidência de DA, embora incapazes de estabelecer uma relação clara “dose-efeito” ou “duração-efeito”, revelam algumas pistas sobre a possível fisiopatologia inerente.¹²¹

Numa fase imediata os tecidos apresentam-se hiperemiados e edemaciados, e mais tarde, processos de endarterite e fibrose diminuem a resistência dos segmentos anastomóticos, causando também uma diminuição no fluxo sanguíneo sero-muscular, com hipóxia tecidual.¹¹⁶ Todos estes mecanismos e também uma possível interacção entre microbiota intestinal e radioterapia, como já referido, podem ajudar a explicar uma cicatrização anastomótica ineficaz.⁵¹

Uma história prévia de radioterapia deve ser considerada quando se planeia a realização de uma anastomose, pois está associada a um risco elevado de DA, com alguns autores a recomendarem evitar realizar anastomoses em áreas sujeitas a esta radiação, sobretudo na presença de outros factores de risco.¹²¹

Até à data, não se conseguiu chegar a uma conclusão sobre a associação dos AINES (diclofenac por exemplo), utilizados para analgesia após ressecção colorectal, com a DA. Cada vez mais estudos de elevado nível de evidência apontam para o aumento desta complicação com a sua utilização. Embora não se possa excluir um viés de selecção, muitos autores começam a recomendar evitar a utilização destes fármacos sobretudo no período pós operatório, em doentes com factores de risco pré existentes para DA.^{122–124}

Estudos em ratinhos demonstram que quando tratados com diclofenac, os animais apresentam menor acumulação de colagénio e menor resistência anastomótica.¹²⁵

Assim, o maior risco de DA com o uso de AINES parece relacionar-se com o seu efeito no metabolismo de colagénio e/ou risco de formação de trombos nos vasos que nutrem a anastomose, limitando o fluxo sanguíneo.¹²⁵

Outro estudo aponta como possíveis mecanismos fisiopatológicos, efeitos secundários à inibição da COX2, como por exemplo a inibição de prostaglandinas produzidas via COX2 que estão envolvidas na migração de células no tracto gastrointestinal, que modulam a actividade de fibroblastos e a deposição de colagénio nas cicatrizes e que têm efeitos imunomoduladores na adesão, quimiotaxia e actividade bactericida de leucócitos e granulócitos.¹²³

Um estudo recente sugere que a morfina, outro agente analgésico usado neste tipo de cirurgia, promove uma colonização tecidual com estirpes bacterianas capazes de degradar o colagénio dos tecidos anastomóticos em cicatrização e causar DA. A sua utilização neste contexto deve ser limitada ou mesmo evitada,¹²⁶ mas uma vez mais, não existem recomendações definitivas.

Preparação mecânica intestinal (PMI)

Tradicionalmente, a preparação pré-operatória para a cirurgia colorectal incluía a administração endovenosa e oral de antibióticos e uma solução de lavagem gastro-intestinal (PMI) no dia anterior à cirurgia.

A PMI teria a vantagem de eliminar as fezes do lúmen intestinal permitindo a realização de endoscopia intra-operatória e diminuir a carga bacteriana antes da realização da anastomose, reduzindo teoricamente a taxa de complicações pós-operatórias, tais como a DA.^{6,22}

A PMI é incómoda para os doentes, levanta preocupações relacionadas com o potencial risco de infecção por *Clostridium difficile* e distúrbios electrolíticos. Parecem também existir alterações histológicas nefastas na mucosa intestinal associadas à PMI, com aumento da infiltração por PMN e linfócitos, edema da lâmina própria e perda de células epiteliais, podendo resultar em aumento da translocação bacteriana e ruptura da anastomose.¹²⁷

Por outro lado, o facto de a PMI não parecer essencial para a cirurgia colorectal, tem levado ao seu abandono em vários centros cirúrgicos de referência, suportado por estudos que demonstram que o seu abandono não resulta num aumento da taxa de DA.^{4,7,11,13,35,102}

Uma sólida revisão sistemática contraria o uso de PMI na cirurgia colorectal¹²⁸ e serve de base às últimas *guidelines* da NICE (National Institute for Health and Care Excellence) que recomendam o abandono desta prática de forma rotineira, reservando-a para casos muito seleccionados.¹²⁹ No entanto, muitos cirurgiões continuam a empregá-la indiscriminadamente.⁴²

Há que realçar contudo que a recomendação actual de evitar a PMI não se estende ao antibiótico pré-operatório oral, uma vez que a sua administração no dia anterior à cirurgia colorectal, parece demonstrar reduzir as taxas de DA (OR = 0.42, 95% CI: 0.24–0.73).^{71,130}

Uma vez que a DA implica, em parte, uma insuficiência da normal função da barreira intestinal, permitindo que microorganismos entéricos potencialmente patogénicos penetrem na cavidade peritoneal ou na circulação sanguínea, alguns autores defendem que o papel protector dos antibióticos seja exactamente limitar esta exposição no período pós-operatório.¹³¹

Há que referir no entanto que existem limitações metodológicas nestes estudos incluindo diferenças nas populações estudadas e ausência de dados detalhados sobre os antibióticos usados,⁹⁶ o que limita a qualidade dos seus resultados.⁹⁶

Cirurgia urgente versus electiva

Patologias que condicionem hemorragia, obstrução ou perfuração intestinal podem determinar a necessidade de uma cirurgia urgente, que é considerada como factor de risco para o aumento da morbidade geral no pós-operatória e particularmente da DA.^{9,18,31,60,95} No entanto, a cirurgia de urgência não é uma contra-indicação absoluta para a realização de uma anastomose colorectal primária.⁶

Ao realizar uma anastomose primária neste cenário, o cirurgião leva em conta vários factores, tais como as condições locais intra-operatórias, a instabilidade hemodinâmica, a idade, as comorbilidades do doente, para determinar a segurança da anastomose e a necessidade de um estoma de derivação para proteger a anastomose.^{6,68}

Tempo operatório

Um tempo operatório prolongado, superior a 4 horas, foi identificado como factor de risco para DA, podendo reflectir dificuldades intra-operatórias, nomeadamente aderências intra-abdominais, radioterapia prévia, hemorragia, obesidade ou características anatómicas complexas e ainda uma equipa cirúrgica com menos experiência.^{4,29,31,62,95,132}

A abordagem por via laparoscópica, actualmente usada de forma quase universal na cirurgia

colorectal, implica frequentemente uma maior duração da cirurgia. No entanto, quando comparada com a abordagem laparotômica, apresenta resultados equivalentes em termos de risco de DA.^{6,9,98,133}

Os factores de risco para DA na abordagem laparoscópica colorectal parecem ser diferentes daqueles que aumentam o risco na via laparotômica, pois parecem depender mais de factores relacionados com dificuldades técnicas, uma vez que esta via de abordagem cirúrgica pode ser potencialmente mais complexa, sobretudo nas ressecções do recto.¹³⁴

Contudo, alguns autores defendem que a laparoscopia tem menor probabilidade de condicionar DA, se controlados os factores de risco relacionados com o doente, a doença e o procedimento.¹³⁴

Experiência cirúrgica

Em cirurgia colorectal discute-se cada vez mais a experiência e o volume de casos tratados pelo cirurgião individual como factor com impacto nas taxas das complicações pós-operatórias, nomeadamente na DA.^{132,135–137}

O volume de casos tratados pelo hospital/centro cirúrgico também parece ter influência, mas na verdade, poucos estudos consideraram todas estas variáveis simultaneamente.^{132,135–137}

As definições neste campo, nomeadamente os *cut-offs* entre “grande volume” e “pequeno volume” de casos são muito variadas, dificultando a comparação entre os estudos.^{132,135–137}

Alguma da evidência científica demonstra que os cirurgiões sub-especializados em patologia colorectal e com grande volume de casos anualmente, têm uma menor incidência de DA.^{132,137,138}

*Biondo et al*¹³⁸ ao considerarem um total de 1046 ressecções cólicas, verificaram que a DA ocorre menos frequentemente em doentes tratados por cirurgiões colorectais especializados vs cirurgiões gerais, com uma diferença de 6.2% vs 12.1%, respectivamente.¹³⁸

Por outro lado *Sorensen et al*⁸⁰ demonstraram que a incidência de DA era menor para cirurgiões em início de carreira, relativamente aos mais séniores, talvez porque estes últimos tenderiam a operar os casos mais complicados.⁸⁰

Outro achado interessante, é que mesmo quando se consideram apenas cirurgiões especializados e com grande volume de casos, há uma notável variabilidade inter-cirurgião na frequência de ocorrência de DA e o cirurgião, isoladamente, foi identificado como um dos mais importantes factores de risco independentes para DA (OR acima de 8.44).¹³⁹

Discussão e Conclusão

Actualmente, a cirurgia de ressecção colorectal, por via aberta ou por via laparoscópica, é um dos procedimentos mais comumente realizados. Indicações comuns incluem o CCR, a doença inflamatória intestinal, a obstrução/oclusão intestinal e a doença diverticular, entre outras. Ao mesmo tempo que a prevalência da maioria destas doenças continua a aumentar, a importância de uma temática como a DA é cada vez maior.

A DA após cirurgia colorectal é uma complicação grave associada a sequelas relevantes a curto e longo prazo, podendo não só condicionar mortalidade como, no doente oncológico, pode ser responsável por pior prognóstico.

Apesar da extensa investigação nesta área, a incidência da DA tem-se mantido estável nas últimas décadas e continua a ocorrer em doentes sem factores de risco conhecidos, tratados em centros diferenciados, com tecnologia de última geração e independentemente do grau de capacitação do cirurgião.

Uma possível explicação para este facto será o pouco que se conhece sobre a etiologia da DA, tornando muito difícil fazer uma predição acertada sobre o risco real da complicação.

A maioria dos autores concorda que se trata de uma fisiopatologia complexa e multifactorial. Os factores responsáveis por uma cicatrização inadequada da anastomose são múltiplos e podem ser dependentes do doente, tal como uma resposta imunitária comprometida, desnutrição e predisposição genética, mas também podem ser factores condicionados pela agressão e *stress* cirúrgico, ou factores decorrentes de processos de isquémia, inflamação ou resposta sistémica desregulada. Na realidade o conhecimento existente é vago e pouco estruturado.

Apesar de ser óbvio que para compreender a fisiopatologia da cicatrização intestinal inadequada o primeiro passo terá que ser esclarecer definitivamente o processo normal da cicatrização intestinal, tal ainda não foi possível.

Ao contrário da cicatrização cutânea, que já está amplamente estudada e conhecida, a cicatrização intestinal não é facilmente acessível aos investigadores e os processos de cicatrização animal não são directamente transponíveis para o humano.

Sabe-se também que a cicatrização intestinal tem características próprias que a diferenciam da cicatrização da pele. Sendo entidades independentes, deve-se evitar uma translacção simples dos conhecimentos provenientes dos modelos de cicatrização cutânea.

Assim, sugere-se que a investigação sobre a cicatrização anastomótica colo-rectal se foque na avaliação transmural deste processo e na interacção entre todas as camadas da parede intestinal, uma vez que não só todas são transeccionadas aquando da ressecção colo-rectal, como todas participam no processo de cicatrização.

As populações de células residentes nas várias camadas da parede intestinal têm grande relevância. Já é bem reconhecida a função dos fibroblastos na regulação do balanço entre a síntese e degradação do colagénio durante a cicatrização, através da secreção e activação de vários enzimas, entre elas as MMPs.

A excessiva expressão destas enzimas pode resultar numa maior proporção de colagénio tipo III (mais desorganizado), em relação ao colagénio maduro do tipo I (cuja orientação e inúmeras ligações cruzadas entre as suas fibras mantém a força tênsil dos tecidos anastomóticos e aumentam a resistência à ruptura), contribuindo para a diminuição da força da anastomose. No entanto, desconhece-se de que forma se conseguiria relacionar na prática clínica uma possível diminuição do ratio de colagénio I/III nos tecidos anastomóticos com o risco de DA.

Um desafio à investigação futura é o de melhorar a compreensão acerca dos processos moleculares e bioquímicos que controlam o metabolismo do colagénio durante a cicatrização anastomótica e como poderiam ser regulados e usados como alvo terapêutico.

Em modelos de ratinhos, o uso de inibidores das MMPs referidas acima já provou aumentar a força tênsil da anastomose colo-rectal mas não se sabe se teriam o mesmo efeito benéfico no humano, e quais dos doentes poderiam realmente beneficiar desta intervenção e como poderíamos identificá-los.

No futuro seria particularmente interessante examinar o efeito da aplicação local destas MMPs na cicatrização anastomótica, uma vez que se adivinha que o seu uso de forma não selectiva e sistémica, poderia ter um impacto negativo.

É cada vez mais conhecido o contributo da flora microbiana intestinal para o processo de cicatrização.

Esta flora, com composição diferente da cutânea, contribui para o processo de recuperação do hospedeiro após cirurgia colo-rectal e para a ocorrência da DA. Contudo ainda não se sabe exactamente quais são estas diferenças e de que modo influenciam o processo de cicatrização normal, o que é difícil, uma vez que os tecidos anastomóticos são relativamente inacessíveis.

Diversos estudos usando modelos animais, nomeadamente ratinhos, e depois corroborados em humanos, confirmam que a agressão cirúrgica no local da anastomose induz uma alteração na composição e função da microbiota específica destes tecidos, diferente da existente no lúmen intestinal, daí que se coloque em causa se a comunidade bacteriana presente no lúmen será representativa da comunidade presente nos tecidos anastomóticos.

Por um lado parece que a presença de determinadas estirpes bacterianas especialmente virulentas, por exemplo com propriedades nocivas de degradação do colagénio, exclusivamente nos tecidos anastomóticos, pode ser determinante para a ocorrência da DA. Por outro lado, este processo de regulação da virulência microbiana, que parece ser dependente de um contexto espacial e regional, pode explicar em parte a dificuldade em prever os doentes em risco para uma DA.

Consequentemente, para conhecer a etiologia da DA é necessário uma melhor compreensão da microbiota intestinal: as suas alterações a nível molecular, genético e funcional em resposta à cirurgia colo-rectal, a sua interacção com as camadas da parede intestinal colo-rectal e especificamente com as células do tecido anastomótico e com produtos excretados por essas mesmas células.

Tal poderia permitir desenvolver novas estratégias de prevenção e terapêutica da DA, baseados na preservação e promoção das funções benéficas da microbiota, e simultaneamente suprimir os

seus efeitos nocivos.

Por exemplo, o desenvolvimento de fármacos que promovam a inibição de proteases específicas produzidas pelas bactérias virulentas (como as MMPs), e que assim tenham acção protectora contra a degradação do tecido cicatricial induzida por estas mesmas bactérias, poderá diminuir a taxa de DA.

Surgiu na comunidade científica a hipótese de que o uso indiscriminado de antibióticos pré-operatórios em cirurgia colo-rectal, possa contribuir para eliminar as bactérias benéficas da microbiota e ao mesmo contribuir para a colonização por estirpes de bactérias mais patogénicas nos locais de anastomose. Um verdadeiro conhecimento deste tema, poderia ter um impacto significativo na escolha do correcto antibiótico para profilaxia em cirurgia colo-rectal.

Quanto aos factores de risco para DA, apesar de já muitos terem sido identificados, a maioria das estratégias actuais para a prevenção da DA foca-se no controlo de elementos como a infecção, ao invés de se optar por uma abordagem mais ampla, que inclua factores específicos capazes de causar distúrbios na cicatrização nomeadamente relacionados com o doente, o seu estilo de vida e comorbilidades, com a sua doença, e com as intervenções no peri-operatório. Muitos destes factores de risco, a serem identificados precocemente, podem até ser optimizados no pré-operatório.

Falta determinar, entre os inúmeros factores de risco já descritos, quais os que contribuem verdadeiramente para a DA, e quais deverão ser integrados numa ferramenta de avaliação de risco do doente e cálculo do seu prognóstico em relação ao desenvolvimento de DA.

Enquanto os factores relacionados com o doente e com os seus estilos de vida (obesidade, DM, desnutrição, consumo de tabaco e álcool) são factores de risco bem estabelecidos para ocorrência de DA e podem ser modificados antes da cirurgia colo-rectal, o mesmo não acontece com factores como a idade e o género, sobre os quais não podemos intervir.

O sexo masculino é constantemente apontado como um factor de risco não modificável, não somente devido a factores anatómicos, mas também por se pensar que existe uma via celular distinta para o metabolismo de colagénio, recuperação tecidular e cicatrização nos dois géneros.

Seria muito interessante esclarecer não só as diferenças de género nas características moleculares da cicatrização das anastomoses como também perceber se mecanismos hormonais próprios de cada género terão realmente impacto sobre a DA.

Em relação à idade, os estudos parecem indicar ser mais relevante considerar a idade biológica do doente e o conjunto de todos os seus factores de risco, ao invés de considerar a idade cronológica *per se*.

O número de doentes obesos sujeitos a cirurgia colorectal com anastomose primária está a aumentar, dado o aumento de incidência do excesso de peso na população mundial. Por outro lado a obesidade é um factor de risco para muitas patologias colorectais que durante o seu curso clínico poderão necessitar tratamento cirúrgico.

A obesidade é um factor de risco para DA não somente pela questão anatómica, que adiciona complexidade e dificuldade técnica aos procedimentos cirúrgicos, como também por estar associada a menor eficácia dos mecanismos de cicatrização.

A obesidade também parece condicionar alterações da microbiota intestinal, com uma menor diversidade bacteriana e maior presença de bactérias patogénicas nestes doentes.

Os indivíduos obesos terão maior probabilidade de desenvolver DA devido à interacção nefasta de todos estes processos.

A diabetes está igualmente associada alterações da normal cicatrização das anastomoses colorectais. Os mecanismos de glicolização não enzimática promovem a depressão do sistema imunitário, o atraso da reepitelização, a diminuição da neoangiogénese e também a diminuição da resistência da anastomose.

O doente diabético apresenta defeitos em várias linhagens de células com importância

fundamental na cicatrização, como os fibroblastos, com níveis superiores de MMPs que diminuem a concentração de colagénio e aumentam a probabilidade de ruptura anastomótica.

Nestes doentes também se encontram, tal como nos doentes obesos, alterações da composição microbiota intestinal que poderá contribuir da mesma forma para a DA. Quando obesidade e diabetes se combinam no mesmo indivíduo o risco de DA é significativamente maior.

Os doentes com DM mal controlada têm maior susceptibilidade à infecção por depressão da sua função imunitária, que poderá contribuir para o aumento desta complicação.

A diabetes não controlada ameaça a integridade da anastomose, aumenta a possibilidade de DA e aumenta a gravidade da DA, caso esta aconteça.

No entanto, não podemos ignorar alguns factores de confundimento nesta análise. Os doentes com diabetes têm frequentemente várias comorbilidades e factores de risco que podem contribuir apreciavelmente para o aumento do seu risco para DA, mais que a diabetes *per si*.

Muitas das doenças que podem coexistir nestes doentes, como a obesidade, a insuficiência renal crónica, a doença arterial periférica ou a cardiopatia isquémica, poderão ser directamente influenciadas/causadas pela diabetes, sendo um marcador da sua gravidade e duração.

Esta é uma limitação importante dos estudos envolvendo diabéticos, sendo difícil discernir até que ponto as comorbilidades (que são elas próprias, individualmente, factores de risco independente para DA), serão mais importantes para o *outcome* final que a própria diabetes.

Até à data não existem estudos a tentar encontrar uma associação entre o nível pré-operatório de HbA1c do doente e a ocorrência de DA. Tal poderá ser uma área interessante de investigação. Outra questão será perceber se existe diferença na ocorrência da DA entre os diabéticos tipo 1 e 2, já que os estudos foram feitos maioritariamente no segundo grupo.

No pré-operatório dos doentes com obesidade e DM, propostos para cirurgia colorectal com anastomose primária, além da tentativa de redução de peso e controlo glicémico (embora não se saiba qual o peso e glicémia a atingir), devem também ser feitos esforços para corrigir a sua desnutrição.

Apesar de se saber que estes doentes são propensos à desnutrição, não existe uma definição globalmente aceite neste contexto.

É necessário esclarecer quem são realmente os doentes desnutridos, já que a perda de peso por vezes não se correlaciona com um *status* nutricional mais pobre, e que anomalias nos elementos nutricionais específicos essenciais a uma boa resposta cicatrização podem ser até corrigidos no período pré-operatório.

Os valores pré-operatórios de albumina (uma proteína de fase aguda, mas igualmente por vezes considerado como marcador de desnutrição), já foram considerados os melhores preditores de mortalidade após cirurgia colorectal e a hipoalbuminémia parece ser um dos parâmetros mais importantes que influencia a ocorrência de DA.

Estudos recentes apontam para a utilidade da albumina como um marcador precoce para o diagnóstico de DA, mesmo em doentes assintomáticos. Contudo, o interesse em fazer medições seriadas peri-operatórias da albumina, devem ser melhor clarificados no futuro, utilizando-se maiores amostragens de doentes.

Sempre que possível, os doentes fumadores ou com consumo excessivo de álcool devem ser incluídos em programas de cessação completa, desde pelo menos um mês antes da cirurgia até ao período pós-operatório numa tentativa de diminuir o risco de DA associada a estes consumos.

Várias outras comorbilidades, além das referidas, são consideradas factores de risco para DA. Apesar de poderem ser muito mais difíceis de modificar ou de influenciar no pré-operatório, devem ainda assim ser identificadas nesta fase.

A escala ASA, ao avaliar as comorbilidades do doente cirúrgico, deve sempre ser avaliada e registada, uma vez que um *score* igual ou superior a 3 foi invariavelmente associado a maior probabilidade de ocorrência de DA.

Contudo, ainda não se sabe de que modo poderemos integrar esta escala ASA na avaliação concreta do risco de DA dos doentes. Por outro lado, também não se sabe exactamente como cada comorbilidade interfere efectivamente na cicatrização da anastomose, se o seu efeito se deve ao

facto de ser factor de risco cirúrgico no geral ou se cada comorbilidade interfere na DA através de mecanismos próprios.

Em relação aos factores de risco relacionados com a doença específica, a maioria dos estudos sobre DA em cirurgia colorectal foram realizados no contexto oncológico de CCR, existindo poucos estudos que incluam e comparem a DA em cirurgia colorectais por patologia benigna e maligna.

Quando se considera os estudos referentes ao CCR parece ser transversal que um estado avançado de doença contribui para o desenvolvimento de DA. No entanto há que realçar que a grande heterogeneidade dos doentes oncológicos incluídos nos estudos é uma limitação à tentativa de retirar conclusões objectivas, por um lado em termos do impacto da DA no prognóstico do doente e por outro lado da influência da própria doença de base no desenvolvimento da complicação. Por exemplo, amostras que incluam doentes com CCR no estágio IV poderão funcionar como factor de confundimento, uma vez que o estágio *per si* afecta o prognóstico a longo prazo dos doentes. Embora os doentes em estágio IV pareçam ter uma taxa de DA maior que os outros, a fisiopatologia deste achado permanece obscura.

O mesmo raciocínio aplica-se a situações em que o doente com CCR é operado de emergência (por hemorragia, oclusão intestinal ou perfuração) ou submetido a cirurgia paliativa. É provável que uma apresentação mais tardia, com doença avançada esteja associada a um pior *status* nutricional, maior número de comorbilidades médicas e outras comorbilidades, que poderão influenciar o resultado final.

A discrepância entre resultados de vários estudos pode igualmente reflectir a natureza heterogénea da DA, que tem um largo espectro de gravidade e prognóstico, impedindo que se tirem conclusões objectivas.

Quando se avaliam os factores de risco de DA relacionados com a cirurgia e o período peri-operatório, verifica-se que o impacto do uso peri-operatório de corticosteróides, anti-TNFs, AINES, morfina, quimioterapia e radioterapia sobre a ocorrência de DA ainda não está totalmente

esclarecido, apesar de serem frequentemente apontados como factores de risco para DA através da disrupção dos normais mecanismos de cicatrização.

Quando tentamos avaliar o risco de DA em doentes sob imunossuppressores, como por exemplo corticosteróides e anti-TNFs, devemos considerar todos os fármacos potencialmente imunossuppressores que o doente possa estar a utilizar concomitantemente, uma vez que é o estado global de imunossupressão do doente que determina um risco aumentado de morbilidade pós-operatória no geral e de DA em particular.

Seria importante realizar meta-análises para esclarecer definitivamente o impacto dos analgésicos como a morfina e particularmente dos AINES na DA. É importante determinar, entre muitos outros aspectos, se os possíveis efeitos deletérios serão um efeito de classe ou específico de determinados fármaco e perceber quais as melhores alternativas para a analgesia destes doentes.

Em relação à radioterapia e quimioterapia embora possam constituir factores de risco para DA, não é lícito omitir o tratamento neoadjuvante nos doentes com indicação, sobretudo no cancro rectal, uma vez que a neoadjuvância comprovadamente aumenta a taxa de controlo local da doença, sobrevivência global e preservação do esfíncter.

Muito embora as recomendações mais recentes já sugiram o abandono da PMI antes da cirurgia de ressecção colorectal, o uso de antibiótico oral pré-operatório ainda é recomendado, e reduz o risco de DA. No entanto, existe cada vez mais evidência de que o tipo, duração e alvos bacterianos dos antibióticos actualmente recomendados são empíricos, não validados, e não levam em conta a microbiota específica dos tecidos anastomóticos.

É necessária mais investigação para compreender o efeito dos antibióticos na estrutura e função das comunidades microbianas nestes tecidos e de que modo se poderiam utilizar antibióticos mais dirigidos para as mesmas, de forma a seleccionar as estirpes mais benéficas para a correcta cicatrização da anastomose colorectal e a eliminar as estirpes que podem estar a contribuir para a DA.

Apesar de o cirurgião parecer representar um factor de risco independente para a DA, dado os múltiplos factores de confundimento existentes, é difícil avaliar o efeito da experiência do cirurgião, as suas preferências individuais quanto à abordagem cirúrgica e quanto à técnica

anastomótica, no resultado clínico.

Os grandes centros cirúrgicos publicam muito pouco as suas complicações, pelo que se mantém controversa a ideia de que as unidades sub-especializadas e com maior volume de cirurgia colorectal apresentem menores taxas de DA.

Há que realçar que para se conseguir reduzir significativamente as complicações relacionadas com a DA, é necessária uma total compreensão dos factores que influenciam esta condição, mas também um diagnóstico precoce e uma correcta selecção do melhor tratamento possível.

Contudo, o diagnóstico da DA continua a ser frequentemente tardio. A DA tem um amplo espectro de manifestações clínicas, incluindo sintomas ligeiros, inespecíficos e difíceis de interpretar, impondo o diagnóstico diferencial com outras complicações, atrasando assim o correcto diagnóstico de DA.

Por este motivo, a pedra basilar para diagnóstico de DA é um alto índice de suspeição. Os clínicos devem estar atentos aos sinais e sintomas precoces, subtis e inespecíficos que podem sugerir ocorrência de DA, como a febre inexplicada ou simplesmente um desvio em relação ao padrão esperado de recuperação do doente no período pós-operatório.

É de extrema importância reconhecer que os actuais métodos de diagnóstico são pouco informativos. Mesmo quando se recorre à imagiologia, o diagnóstico pode continuar incerto. O desenvolvimento de novos testes, mais sensíveis e mais específicos é uma necessidade premente. A medição sérica da PCR e PCT, têm a vantagem de possibilitar uma monitorização rápida e fácil desta complicação. Novos biomarcadores encontrados no líquido peritoneal parecem promissores, mas este é um campo ainda pouco desenvolvido. O papel da albumina poderá no futuro ser melhor esclarecido.

Não existe ainda nenhuma meta-análise adequada da literatura disponível quanto à melhor abordagem perioperatória da DA, de modo a permitir estabelecer normas clínicas. A ausência de uma definição universalmente aceite e empregue de DA, a variabilidade das metodologias e procedimentos cirúrgicos utilizadas e a heterogeneidade das amostras de doentes analisados nos vários estudos de múltiplos centros cirúrgicos, condiciona uma grande variação nos intervalos de taxas de incidência de DA e impossibilita comparações objectivas e precisas, dificultando a

elaboração de protocolos e normas gerais de actuação.

As definições de DA mais frequentemente encontradas na literatura são focadas nos aspectos e consequências clínicas da DA e não centradas no processo em si. Estas definições não incluem elementos referentes à fisiopatologia, até porque esta permanece desconhecida. Uma definição que incluísse aspectos fisiopatológicos desta complicação poderia ser mais relevante e útil.

A implementação generalizada de ferramentas de avaliação do risco individual pré operatório, a utilização de índices de prognóstico fiáveis, o uso rotineiro de um algoritmo clínico pós operatório, poderiam possibilitar a detecção e tratamento precoce da DA, influenciando positivamente as taxas de morbilidade e mortalidade, a duração do internamento hospitalar, o número de readmissões e reintervenções e a melhoria da qualidade de vida do doente.

A identificação de doentes com um alto risco de DA seria importante para a decisão de que doentes beneficiaram de um estoma temporário de derivação da anastomose, a que doentes não se deveria efectuar de todo uma anastomose, e que doentes com anastomoses efectuadas necessitariam de uma monitorização mais apertada.

No entanto, para construir estas ferramentas é necessário utilizar factores de risco que sejam realmente e definitivamente responsáveis pela DA e ainda não sabemos exactamente quais são estes factores de risco. Outra necessidade é determinar *cut offs* para a categorização de classes de risco. A partir de quantos factores de risco o doente seria considerado de alto risco, que estratégias se deveriam implementar de acordo com cada classe, são tudo pontos por esclarecer.

Em suma, é urgente não só conhecer melhor a fisiopatologia da DA como também introduzir novos biomarcadores de função e de lesão intestinal, de modo a ultrapassar a actual incapacidade em identificar os doentes que irão desenvolver esta complicação.

Várias questões relacionadas com a DA em cirurgia colorectal, oncológica e não oncológica, continuam por esclarecer. Ainda não compreendemos na totalidade os mecanismos mais básicos da DA nem temos uma definição unanime e universal para ela.

Esta revisão pretendeu identificar lacunas e questões importantes ainda por esclarecer no campo da DA, de modo a identificar áreas que necessitam de ser estudadas e aprofundadas para que possamos reduzir a taxa de incidência desta tão temida complicação e melhorar a sua abordagem.

Bibliografia

1. Richards CH, Campbell V, Ho C, Hayes J, Elliott T, Thompson-Fawcett M. Smoking is a major risk factor for anastomotic leak in patients undergoing low anterior resection. *Colorectal Dis.* 2012;14(5):628-633. doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02718.x.
2. Shogan BD, An GC, Schardey HM, et al. Proceedings of the First International Summit on Intestinal Anastomotic Leak, Chicago, Illinois, October 4–5, 2012. *Surg Infect (Larchmt).* 2014;15(5):479-489. doi:10.1089/sur.2013.114.
3. van Praagh JB, de Goffau MC, Bakker IS, Harmsen HJM, Olinga P, Havenga K. Intestinal microbiota and anastomotic leakage of stapled colorectal anastomoses: a pilot study. *Surg Endosc.* 2016;30:2259-2265. doi:10.1007/s00464-015-4508-z.
4. Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: Multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg.* 2002;26(4):499-502. doi:10.1007/s00268-001-0256-4.
5. Hammond J, Lim S, Wan Y, Gao X, Patkar A. The Burden of Gastrointestinal Anastomotic Leaks: An Evaluation of Clinical and Economic Outcomes. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(6):1176-1185. doi:10.1007/s11605-014-2506-4.
6. Vasiliu ECZ, Zarnescu NO, Costea R, Neagu S. Review of Risk Factors for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *Chirurgia (Bucur).* 2015;110(4):319-326. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26305194>.
7. Phillips B. Reducing gastrointestinal anastomotic leak rates: review of challenges and solutions. *Open Access Surg.* 2016;Volume 9:5. doi:10.2147/OAS.S54936.
8. Chadi SA, Fingerhut A, Berho M, et al. Emerging Trends in the Etiology, Prevention, and Treatment of Gastrointestinal Anastomotic Leakage. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(12):2035-2051. doi:10.1007/s11605-016-3255-3.
9. Boccola MA, Lin J, Rozen WM, Ho YH. Reducing anastomotic leakage in oncologic colorectal surgery: An evidence-based review. *Anticancer Res.* 2010;30(2):601-607. doi:10.3182/1001.01829.x.
10. Daams F, Wu Z, Lahaye MJ, Jeekel J, Lange JF. Prediction and diagnosis of colorectal anastomotic leakage: A systematic review of literature. *World J Gastrointest Surg.* 2014;6(2):14-26. doi:10.4240/wjgs.v6.i2.14.
11. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KGM. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2001;88(9):1157-1168. doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01829.x.
12. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery.* 2010;147(3):339-351. doi:10.1016/j.surg.2009.10.012.
13. Bosmans JWAM, Jongen ACHM, Bouvy ND, Derikx JPM. Colorectal anastomotic healing: why the biological processes that lead to anastomotic leakage should be revealed prior to conducting intervention studies. *BMC Gastroenterol.* 2015;15(1):180. doi:10.1186/s12876-015-0410-3.
14. Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, Wiggers T, Baas PC, van Dam GM. Surgeons lack

- predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(5):569-576. doi:10.1007/s00384-009-0658-6.
15. Jongen AC, Bosmans JW, Kartal S, et al. Predictive Factors for Anastomotic Leakage After Colorectal Surgery: Study Protocol for a Prospective Observational Study (REVEAL Study). *JMIR Res Protoc.* 2016;5(2):e90. doi:10.2196/resprot.5477.
 16. Alves A, Panis Y, Pocard M, Regimbeau JM, Valleur P. Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection. *J Am Coll Surg.* 1999;189(6):554-559. doi:10.1016/S1072-7515(99)00207-0.
 17. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Color Dis.* 2007;9(1):71-79. doi:10.1111/j.1463-1318.2006.01002.x.
 18. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, et al. Identifying Important Predictors for Anastomotic Leak After Colon and Rectal Resection. *Ann Surg.* 2012;1. doi:10.1097/SLA.0b013e318262a6cd.
 19. Reinke CE, Showalter S, Mahmoud NN, Kelz RR. Comparison of anastomotic leak rate after colorectal surgery using different databases. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(5):638-644. doi:10.1097/DCR.0b013e31827886db.
 20. SA R-M. Prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery based on a new prognostic index PROCOLE. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(2):197-210.
 21. P.B. S, J.P.J.G.M. DZ, C.H.C. D, N.S. W. Colorectal surgery and anastomotic leakage. *Dig Surg.* 2002;19(2):150-156.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=2002160335>.
 22. Vallance A, Wexner S, Berho M, et al. A collaborative study of the current concepts and challenges for treatment of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Color Dis.* 2016. doi:10.1111/codi.13534.
 23. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. Anastomotic Leaks After Intestinal Anastomosis. *Ann Surg.* 2007;245(2):254-258. doi:10.1097/01.sla.0000225083.27182.85.
 24. Peel AL, Taylor EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study Group. *Ann R Coll Surg Engl.* 1991;73(6):385-388.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2499458/>.
 25. Schiff A, Brady BL, Ghosh SK, Roy S. Intra-Operative Anastomotic Leak Rates and Testing Methodology in Colorectal Resection Surgery. *J Surg Surg Res.* 2016;2(1):48-54. doi:10.17352/2455-2968.000031.
 26. Shogan BD, Smith DP, Christley S, Gilbert JA, Zaborina O, Alverdy JC. Intestinal anastomotic injury alters spatially defined microbiome composition and function. *Microbiome.* 2014;2(1):35. doi:10.1186/2049-2618-2-35.
 27. Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *JAMA Surg.* 2013;148(1):65-71. doi:10.1001/2013.jamasurg.2.
 28. Coelho AR. Complicações pós-operatórias em cirurgia colo-rectal: estudo aplicado ao internamento nos hospitais públicos de Portugal continental.

29. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg*. 2015;102(5):462-479. doi:10.1002/bjs.9697.
30. Rickert A, Willeke F, Kienle P, Post S. Management and outcome of anastomotic leakage after colonic surgery. *Color Dis*. 2010;12(10). doi:10.1111/j.1463-1318.2009.02152.x.
31. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: A prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23(3):265-270. doi:10.1007/s00384-007-0399-3.
32. Murrell ZA, Stamos MJ. Reoperation for anastomotic failure. *Clin Colon Rectal Surg*. 2006;19(4):213-216. doi:10.1055/s-2006-956442.
33. Lim M, Akhtar S, Sasapu K, et al. Clinical and subclinical leaks after low colorectal anastomosis: A clinical and radiologic study. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(10):1611-1619. doi:10.1007/s10350-006-0663-6.
34. Shogan BD, Carlisle EM, Alverdy JC, Umanskiy K. Do We Really Know Why Colorectal Anastomoses Leak? *J Gastrointest Surg*. 2013;17(9):1698-1707. doi:10.1007/s11605-013-2227-0.
35. Yauw STK, Wever KE, Hoesseini A, Ritskes-Hoitinga M, van Goor H. Systematic review of experimental studies on intestinal anastomosis. *Br J Surg*. 2015;102(7):726-734. doi:10.1002/bjs.9776.
36. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am*. 1997;77(3):549-574. doi:10.1016/S0039-6109(05)70568-5.
37. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787-8803. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787.
38. Martens MF, Huyben CM, Hendriks T. Collagen synthesis in fibroblasts from human colon: regulatory aspects and differences with skin fibroblasts. *Gut*. 1992;33(12):1664-1670. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1379579/>.
39. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244-253. doi:10.1038/nrmicro2537.
40. Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses, Part I. *Microsurgery*. 2006;26(3):131-136. doi:10.1002/micr.20197.
41. Ho Y-H, Ashour MAT. Techniques for colorectal anastomosis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(13):1610-1621. doi:10.3748/wjg.v16.i13.1610.
42. Mcgee MF. Complexities in colorectal surgery: Decision-making and management. *Journal of Surgical Oncology*. 2014.
43. Kiyama T, Onda M, Tokunaga A, Efron DT, Barbul A. Effect of Matrix Metalloproteinase Inhibition on Colonic Anastomotic Healing in Rats. *J Gastrointest Surg*. 2001;5(3):303-311. doi:10.1016/S1091-255X(01)80052-4.
44. Øines MN, Krarup PM, Jorgensen LN, A°gren MS. Pharmacological interventions for improved

- colonic anastomotic healing: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(35):12637-12648. doi:10.3748/wjg.v20.i35.12637.
45. Bosmans JWAM, Jongen ACHM, Birchenough GMH, Nyström EEL, Gijbels MJJ, Derikx JPM. Normal mucous composition is essential in the colonic anastomotic healing in mice. *United Eur Gastroenterol*. 2015.
 46. Pantelis D, Beissel A, Kahl P, et al. Colonic anastomotic healing in the context of altered macrophage function and endotoxemia. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(6):737-746. doi:10.1007/s00384-011-1171-2.
 47. Smith PD, Smythies LE, Shen R, Greenwell-Wild T, Gliozzi M, Wahl SM. Intestinal macrophages and response to microbial encroachment. *Mucosal Immunol*. 2011;4(1):31-42. doi:10.1038/mi.2010.66.
 48. Wu Z, Vakalopoulos KA, Boersema GSA, et al. The prevention of colorectal anastomotic leakage with tissue adhesives in a contaminated environment is associated with the presence of anti-inflammatory macrophages. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(12):1507-1516. doi:10.1007/s00384-014-2012-x.
 49. Cohn Jr. I, Rives JD. Antibiotic protection of colon anastomoses. *Ann Surg*. 1955;141(5):707-717. doi:10.1097/0000658-195514150-00016.
 50. Shogan BD, Belogortseva N, Luong PM, et al. Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak. *Sci Transl Med*. 2015;7(286):286ra68. doi:10.1126/scitranslmed.3010658.
 51. Olivas AD, Shogan BD, Valuckaite V, et al. Intestinal Tissues Induce an SNP Mutation in *Pseudomonas aeruginosa* That Enhances Its Virulence: Possible Role in Anastomotic Leak. *PLoS One*. 2012;7(8). doi:10.1371/journal.pone.0044326.
 52. Mennigen R, Nolte K, Rijcken E, et al. Probiotic mixture VSL#3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(5):G1140-9. doi:10.1152/ajpgi.90534.2008.
 53. Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth M a. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut*. 2003;52(6):827-833. doi:10.1136/gut.52.6.827.
 54. Komen N, Sliker J, Willemsen P, et al. Polymerase chain reaction for *Enterococcus faecalis* in drain fluid: the first screening test for symptomatic colorectal anastomotic leakage. The Appeal-study: Analysis of Parameters Predictive for Evident Anastomotic Leakage. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(1):15-21. doi:10.1007/s00384-013-1776-8.
 55. Chakrabarti S, Patel KD. Regulation of matrix metalloproteinase-9 release from IL-8-stimulated human neutrophils can be released following stimulation. *J Leukoc Biol*. 2005;78(July):279-288. doi:10.1189/jlb.1004612.1.
 56. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. *J Pathol*. 2003;200(4):448-464. doi:10.1002/path.1400.
 57. Krarup P-M, Eld M, Heinemeier K, Jorgensen LN, Hansen MB, Ågren MS. Expression and

- inhibition of matrix metalloproteinase (MMP)-8, MMP-9 and MMP-12 in early colonic anastomotic repair. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(8):1151-1159. doi:10.1007/s00384-013-1697-6.
58. Ågren MS, Andersen TL, Mirastschijski U, et al. Action of matrix metalloproteinases at restricted sites in colon anastomosis repair: an immunohistochemical and biochemical study. *Surgery.* 2006;140(1):72-82. doi:10.1016/j.surg.2005.12.013.
 59. Brook I, Walker RI, MacVittie TJ. Effect of antimicrobial therapy on bowel flora and bacterial infection in irradiated mice. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med.* 1988;53(5):709-716. doi:10.1080/09553008814551081.
 60. Park JS, Huh JW, Park YA, et al. Risk Factors of Anastomotic Leakage and Long-Term Survival After Colorectal Surgery. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(8):e2890. doi:10.1097/MD.0000000000002890.
 61. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Risk Factors for Anastomotic Leak Following Colorectal Surgery A Case-Control Study. *Arch Surg.* 2010;145(4):371-376. doi:10.1001/archsurg.2010.40.
 62. Kingham TP, Pachter HL. Colonic Anastomotic Leak: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *J Am Coll Surg.* 2009;208(2):269-278. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.015.
 63. Li C, Zhao Y, Han Z, Zhou Y. Anastomotic leaks following gastrointestinal surgery : updates on diagnosis and interventions. 2016;9(3):7031-7040.
 64. Bellows CF, Webber LS, Albo D, Awad S, Berger DH. Early predictors of anastomotic leaks after colectomy. *Tech Coloproctol.* 2009;13(1):41-47. doi:10.1007/s10151-009-0457-7.
 65. Komen N. New approaches towards risk assessment, diagnosis and prevention strategies of colorectal anastomotic leakage. 2014. <http://repub.eur.nl/pub/50969/>.
 66. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AEH. ANASTOMOTIC LEAKAGE AFTER LOWER GASTROINTESTINAL ANASTOMOSIS: MEN ARE AT A HIGHER RISK. *ANZ J Surg.* 2006;76(7):579-585. doi:10.1111/j.1445-2197.2006.03780.x.
 67. anice C. Colwell, RN, MS, CWOCN F. The Role of Obesity in the Patient Undergoing Colorectal Surgery and Fecal Diversion: A Review of the Literature. *Ostomy Wound Manag.* 2014;60(1):24-28.
 68. Komen N, Dijk J-W, Lalmahomed Z, et al. After-hours colorectal surgery: a risk factor for anastomotic leakage. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(7):789-795. doi:10.1007/s00384-009-0692-4.
 69. Sakai T, Maekawa T, Mikami K, Kuramochi H, Noda S. Visceral fat volume and surgical outcomes of colorectal resection. *Int Surg.* 2009;94(4):370-372.
 70. Kabon B, Nagele A, Reddy D, et al. Obesity decreases perioperative tissue oxygenation. *Anesthesiology.* 2004;100(2):274-280. doi:10.1097/01.sa.0000144258.38981.73.
 71. Parthasarathy M, Greensmith M, Bowers D, Groot-Wassink T. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection: a retrospective analysis of 17518 patients. *Colorectal Dis.* 2016. doi:10.1111/codi.13476.
 72. Lin J-K, Yueh T-C, Chang S-C, et al. The Influence of Fecal Diversion and Anastomotic Leakage on Survival after Resection of Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(12):2251-2261.

doi:10.1007/s11605-011-1721-5.

73. Lin X, Li J, Chen W, et al. Diabetes and risk of anastomotic leakage after gastrointestinal surgery. *J Surg Res*. 2015;196(2):294-301. doi:10.1016/j.jss.2015.03.017.
74. Agren MS, Jorgensen LN, Delaissé J-M. Matrix metalloproteinases and colon anastomosis repair: a new indication for pharmacological inhibition? *Mini Rev Med Chem*. 2004;4(7):769-778. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15379644>.
75. Stergios K, Kontzoglou K, Pergialiotis V, et al. The potential effect of biological sealants on colorectal anastomosis healing in experimental research involving severe diabetes. *Ann R Coll Surg Engl*. 2016;1-4. doi:10.1308/rcsann.2016.0357.
76. Lundy JB. A Primer on Wound Healing in Colorectal Surgery in the Age of Bioprosthetic Materials. 2014.
77. De Goffau MC, Fuentes S, Van Den Bogert B, et al. Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children. *Diabetologia*. 2014;57(8):1569-1577. doi:10.1007/s00125-014-3274-0.
78. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol*. 2014;5(APR). doi:10.3389/fmicb.2014.00190.
79. Kim MJ, Shin R, Oh H-K, Park JW, Jeong S-Y, Park J-G. The Impact of Heavy Smoking on Anastomotic Leakage and Stricture After Low Anterior Resection in Rectal Cancer Patients. *World J Surg*. 2011;35(12):2806-2810. doi:10.1007/s00268-011-1286-1.
80. Sørensen LT, Jørgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jørgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg*. 1999;86(7):927-931. doi:10.1046/j.1365-2168.1999.01165.x.
81. Baucom RB, Poulouse BK, Herline AJ, Muldoon RL, Cone MM, Geiger TM. Smoking as dominant risk factor for anastomotic leak after left colon resection. *Am J Surg*. 2014;210(1):1-5. doi:10.1016/j.amjsurg.2014.10.033.
82. LT S, Jørgensen T. Short-term pre-operative smoking cessation intervention does not affect postoperative complications in colorectal surgery: a randomized clinical trial. *Color Dis*. 2003;5(4):347-352.
83. Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP, Schlumpf R, Muhlebach S, Stanga Z. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2010;97(1):92-97. doi:10.1002/bjs.6805.
84. Lohsiriwat V, Chinswangwatanakul V, Lohsiriwat S, et al. Hypoalbuminemia is a predictor of delayed postoperative bowel function and poor surgical outcomes in right-sided colon cancer patients. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16(2):213-217.
85. Gonçalves CG, Groth AK, Ferreira M, Matias JEF, Coelho JCU, Campos ACL. Influence of preoperative feeding on the healing of colonic anastomoses in malnourished rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33(1):83-89. doi:10.1177/0148607108327047.
86. Moghadamyeghaneh Z, Hwang G, Hanna MH, et al. Even modest hypoalbuminemia affects outcomes of colorectal surgery patients. *Am J Surg*. 2015;210(2):276-284.

doi:10.1016/j.amjsurg.2014.12.038.

87. Kong CH, Guest GD, Stupart DA, Faragher IG, Chan STF, Watters DA. Colorectal preOperative Surgical Score (CrOSS) for mortality in major colorectal surgery. *ANZ J Surg.* 2015;85(6):403-407. doi:10.1111/ans.13066.
88. Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg.* 1999;134(1):36-42. doi:10.1001/archsurg.134.1.36.
89. Shimura T, Toiyama Y, Hiro J, et al. Monitoring perioperative serum albumin can identify anastomotic leakage in colorectal cancer patients with curative intent. *Asian Journal of Surgery.* 2016.
90. Law WIL, Chu KW, Ho JWC, Chan CW. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg.* 2000;179(2):92-96.
http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed5&AN=2000136096%5Cnhttp://sfx.kb.dk/sfx_local?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1016/S0002-9610%2800%2900252-X&issn=0002-9610&isbn=&volume=179&issue=2&spage=92&pages=92-96&date=2000.
91. Gormsen LC, Høst C, Hjerrild BE, et al. Estradiol acutely inhibits whole body lipid oxidation and attenuates lipolysis in subcutaneous adipose tissue: A randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(4):543-551. doi:10.1530/EJE-12-0422.
92. Gong J-P, Yang L, Huang X-E, et al. Outcomes based on risk assessment of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Asian Pacific J cancer Prev APJCP.* 2014;15(2):707-712. doi:10.7314/APJCP.2014.15.2.707.
93. Jung SH, Yu CS, Choi PW, et al. Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(6):902-908. doi:10.1007/s10350-008-9272-x.
94. R. A. Damhuis, J. C. Wereldsma TW. The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 6457 patients with colorectal cancer. *Int J Color Dis.* 1996;11(1):45-48.
95. Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *Br J Surg.* 2014;101(4):424-432. doi:10.1002/bjs.9395.
96. H.-C. P, B. G, J. B, E. A, E. H, J. R. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Color Dis.* 2014;16(9):662-671. doi:10.1111/codi.12618.
97. Choi H-K, Law W-L, Ho JWC. Leakage After Resection and Intraperitoneal Anastomosis for Colorectal Malignancy: Analysis of Risk Factors. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(11):1719-1725. doi:10.1007/s10350-006-0703-2.
98. Gubler G, Dincler S, Steurer J, Buchmann P. Outcome of Anastomotic Leakage after Colorectal Surgery in Patients with or without Preoperative Mechanical Bowel Irrigation : An Observational Study. 2012;2012(March):105-110.
99. di Bonifacio M, Parra RS, Almeida AL, Rocha JJ, Feres O. Liver cirrhosis on the colonic anastomotic healing in rats. *Acta Cir Bras.* 2011;26(6):415-420. doi:10.1590/S0102-

86502011000600002.

100. Käser SA, Hofmann I, Willi N, Stickel F, Maurer CA. Liver Cirrhosis/Severe Fibrosis Is a Risk Factor for Anastomotic Leakage after Colorectal Surgery. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:1-5. doi:10.1155/2016/1563037.
101. Crowell KT, Messaris E. Risk factors and implications of anastomotic complications after surgery for Crohn's disease. *World J Gastrointest Surg*. 2015;7(10):237-242. doi:10.4240/wjgs.v7.i10.237.
102. B.C. P, S. C, A.R. M, E. D, W.D. B. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg*. 2010;251(5):807-818.
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L50884804%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181dae4ed%5Cnhttp://sfxhosted.exlibrisgroup.com/medtronic?sid=EMBASE&issn=00034932&id=doi:10.1097%2FSLA.0b013e3181dae4ed&atitle=Post>.
103. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2005;92(9):1150-1154. doi:10.1002/bjs.5054.
104. A. M, R. M, K. C, K. S, P. S. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: Systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2011;253(5):890-899.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2011210911>.
105. Lu ZR, Rajendran N, Lynch AC, Heriot AG, Warriar SK. Anastomotic Leaks After Restorative Resections for Rectal Cancer Compromise Cancer Outcomes and Survival. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(3):236-244. doi:10.1097/DCR.0000000000000554.
106. Wang S, Liu J, Wang S, Zhao H, Ge S, Wang W. Adverse Effects of Anastomotic Leakage on Local Recurrence and Survival After Curative Anterior Resection for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg*. 2016;41(1):1-8. doi:10.1007/s00268-016-3761-1.
107. Kube R, Mroczkowski P, Granowski D, et al. Anastomotic leakage after colon cancer surgery: A predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumour-free survival. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(2):120-124. doi:10.1016/j.ejso.2009.08.011.
108. Bell SW, Walker KG, Rickard MJFX, et al. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. *Br J Surg*. 2003;90(10):1261-1266. doi:10.1002/bjs.4219.
109. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2011;305(22):2335-2342. doi:10.1001/jama.2011.749.
110. Ikehara K, Endo S, Kumamoto K, et al. Positive detection of exfoliated colon cancer cells on linear stapler cartridges was associated with depth of tumor invasion and preoperative bowel preparation in colon cancer. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):233. doi:10.1186/s12957-016-0991-5.

111. Stanczyk M, Olszewski WL, Gewartowska M, Maruszynski M. Cancer seeding contributes to intestinal anastomotic dehiscence. *World J Surg Oncol*. 2013;11(1):302. doi:10.1186/1477-7819-11-302.
112. Salvans S, Mayol X, Alonso S et al. Postoperative peritoneal infection enhances migration and invasion capacities of tumor cells in vitro: an insight into the association between anastomotic leak and recurrence after surgery for colorectal cancer. *Ann Surg*. 2014;260:939-943. doi:10.1097/SLA.0000000000000958.
113. Noh GT, Ann YS, Cheong C, et al. Impact of anastomotic leakage on long-term oncologic outcome and its related factors in rectal cancer. *Med (United States)*. 2016;95(30). doi:10.1097/MD.00000000000004367.
114. Eriksen TF, Lassen CB, Gögenur I. Treatment with corticosteroids and the risk of anastomotic leakage following lower gastrointestinal surgery: A literature survey. *Color Dis*. 2014;16(5). doi:10.1111/codi.12490.
115. Slieker JC, Komen N, Mannaerts GH, et al. Long-term and Perioperative Corticosteroids in Anastomotic Leakage A Prospective Study of 259 Left-Sided Colorectal Anastomoses. *Arch Surg*. 2012;147(5):447-452. doi:10.1001/archsurg.2011.1690.
116. Bielecki K, Gajda A. The Causes and Prevention of Anastomotic Leak After Colorectal Surgery. *Klin Onkol*. 1999:25-30.
117. Bruewer M, Utech M, Rijcken EJM, et al. Preoperative Steroid Administration: Effect on Morbidity among Patients Undergoing Intestinal Bowel Resection for Crohn's Disease. *World J Surg*. 2003;27(12):1306-1310. doi:10.1007/s00268-003-6972-1.
118. Huang W(1), Tang Y(2), Nong L(3) SY. Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after surgery in Crohn's disease: A meta-analysis of observational studies. *Crohns Colitis*. 2015;9(3):293-301. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju028.
119. Kopylov U., Ben-Horin S., Zmora O., Eliakim R., Katz L.H. Anti-tumor necrosis factor and postoperative complications in Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2404-2413. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51942583>.
120. Rosenfeld G, Qian H, Bressler B. The risks of post-operative complications following pre-operative infliximab therapy for Crohn's disease in patients undergoing abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(11):868-877. doi:10.1016/j.crohns.2013.01.019.
121. Belalla D, Kaçani N, Gjata A. Risk of acute anastomotic leakage after preoperative radiotherapy in rectal cancer. *J Acute Dis*. 2016;5(6):462-465. doi:10.1016/j.joad.2016.08.018.
122. Hakkarainen TW, Steele SR, Bastaworous A, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and the Risk for Anastomotic Failure. *JAMA Surg*. 2015;98105(3):223-228. doi:10.1001/jamasurg.2014.2239.
123. Bakker N, Deelder JD, Richir MC, et al. Risk of anastomotic leakage with nonsteroidal anti-inflammatory drugs within an enhanced recovery program. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(4):776-782. doi:10.1007/s11605-015-3010-1.

124. Gorissen KJ, Benning D, Berghmans T, et al. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery. *Br J Surg*. 2012;99(5):721-727. doi:10.1002/bjs.8691.
125. Klein M, Gögenur I, Rosenberg J. Postoperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with anastomotic leakage requiring reoperation after colorectal resection: cohort study based on prospective data. *BMJ Br Med J*. 2012;345. doi:10.1136/bmj.e6166.
126. Shakhsher BA, Versten LA, Luo JN, et al. Morphine Promotes Colonization of Anastomotic Tissues with Collagenase - Producing Enterococcus faecalis and Causes Leak. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(10):1744-1751. doi:10.1007/s11605-016-3237-5.
127. Saha AK, Chowdhury F, Jha AK, Chatterjee S, Das A, Banu P. Mechanical bowel preparation versus no preparation before colorectal surgery: A randomized prospective trial in a tertiary care institute. *J Nat Sci Biol Med*. 2014;5(2):421-424. doi:10.4103/0976-9668.136214.
128. Guenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;(9):1-56. doi:10.1002/14651858.CD001544.pub2.
129. Johnson EK, Cirocco WC. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(3):370-371. doi:10.1007/DCR.0b013e3181c14e20.
130. Roos D, Dijksman LM, Tijssen JG, Gouma DJ, Gerhards MF, Oudemans-Van Straaten HM. Systematic review of perioperative selective decontamination of the digestive tract in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2013;100(12):1579-1588. doi:10.1002/bjs.9254.
131. Abis GSA, Oosterling SJ, Stockmann HBAC, et al. Perioperative selective decontamination of the digestive tract and standard antibiotic prophylaxis versus standard antibiotic prophylaxis alone in elective colorectal cancer patients. *Dan Med J*. 2014;61(4):1-5.
132. Borowski DW, Kelly SB, Bradburn DM, Wilson RG, Gunn A, Ratcliffe AA. Impact of surgeon volume and specialization on short-term outcomes in colorectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2007;94(7):880-889. doi:10.1002/bjs.5721.
133. Frasson M, Granero-Castro P, Ramos Rodríguez JL, et al. Risk factors for anastomotic leak and postoperative morbidity and mortality after elective right colectomy for cancer: results from a prospective, multicentric study of 1102 patients. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(1):105-114. doi:10.1007/s00384-015-2376-6.
134. Kwak JM, Kim SH, Son DN, et al. The role of laparoscopic approach for anastomotic leakage after minimally invasive surgery for colorectal cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2011;21(1):29-33. doi:10.1089/lap.2010.0407.
135. Borowski DW, Bradburn DM, Mills SJ, et al. Volume-outcome analysis of colorectal cancer-related outcomes. *Br J Surg*. 2010;97(9):1416-1430. doi:10.1002/bjs.7111.
136. Archampong D, Borowski D, Wille-Jørgensen P, Iversen LH. Workload and surgeon's specialty for outcome after colorectal cancer surgery. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;(3):CD005391. doi:10.1002/14651858.CD005391.pub3.
137. Smith JAE, King PM, Lane RHS, Thompson MR. Evidence of the effect of "specialization" on the management, surgical outcome and survival from colorectal cancer in Wessex. *Br J Surg*. 2003;90(5):583-592. doi:10.1002/bjs.4085.

138. Biondo S, Kreisler E, Millan M, et al. Impact of Surgical Specialization on Emergency Colorectal Surgery Outcomes. *Arch Surg*. 2010;145(1):79-86. doi:10.1001/archsurg.2009.208.
139. Marinello FG, Baguena G, Lucas E, et al. Anastomotic leaks after colon cancer resections: Does the individual surgeon matter? *Colorectal Dis*. 2015;(January 1993):562-569. doi:10.1111/codi.13212.